UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 98

Les Ictères à Bilirubine glycuroconjuguée au cours des trois premiers mois de la vie

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1964

PAR

Pierre BOURNAZEAU

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	R. SOREL	*Président*
	J. FABRE	*Assesseurs*
	A. BARDIER	
	H. BOUISSOU	*Suppléant*
	A. DALOUS	

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières

1964

LES ICTÈRES A BILIRUBINE GLYCUROCONJUGUÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS DE LA VIE

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 98

Les Ictères à Bilirubine glycuroconjuguée au cours des trois premiers mois de la vie

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1964

PAR

Pierre BOURNAZEAU

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	R. SOREL	*Président*
	J. FABRE	
	A. BARDIER	*Assesseurs*
	H. BOUISSOU	
	A. DALOUS	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières
—
1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR ..... M. BLANC
2e ASSESSEUR ..... M. SOREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MERIEL
Clinique médicale	GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pat. int.	MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique ..	CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique rhumatologique ...	RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER
Anatomie	N...
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique ...	FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU
Chimie biologique	VALDIGUIE
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY (J.)
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Médecine sociale	N...
Parasitologie	BOUISSET
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale ...	SENDRAIL
Physico-chimie	AUVERGNAT
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Physique biologique et médicale	N...
Propédeutique médicale ..	LAPORTE (J.)
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	MM. DOUSTE-BLAZY
Médecine générale	MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie ...	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Pathologie chirurgicale ...	LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie.	MM. PLANEL
Ophtalmologie	DEODATI
Parasitologie	RUFFIE (J.)
Physiologie	MONTASTRUC
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique ...	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	ENJALBERT
»	GEDEON
»	SARRAZIN
»	SOUQUET
Electro-radiologie	PONS
Hématologie	DUCOS
Histologie et embryologie ..	GUILHEM (A.
Maladies infectieuses	ARMENGAUD
Pathologie expérimentale ..	GLEIZES
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	MM. RIBAUD
»	CALAZEL
»	RASCOL
»	RIBET
»	FICAT
Chirurgie générale	PASQUIE
»	GAUBERT
»	
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurochirurgie	ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie ..	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO (G.)
Ophtalmologie	BEC
Pneumo-phtisiologie	DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS
Pathologie chirurgicale ...	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie .	Mme DULUCQ-MATHO
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique ...	BLANC
Matière médicale	VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique	STANISLAS
Zoologie	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM. ROQUES
Pharmacie	COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques	PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M. BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	MM. ROCHE
Secrétaire	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891

A MA FEMME

Avec ma profonde tendresse

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma grande affection

A MARC et JEAN-ALAIN

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0055

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et Puériculture
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous nous avez accueilli dans votre service avec la plus grande bienveillance et nous avons eu le privilège de recevoir votre enseignement.

Nous voulons vous exprimer notre profonde reconnaissance et notre gratitude pour avoir bien voulu accepter de nous faire le grand honneur de présider cette thèse.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur J. FABRE

Professeur d'Anatomie-Pathologique

Vous nous avez accueilli dans votre laboratoire et vous nous faites l'honneur d'être notre juge. Nous vous en remercions très respectueusement et vous exprimons notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur A. BARDIER

Professeur de clinique médicale de la 1re enfance
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez prodigué votre enseignement quotidien clair et précis avec la plus grande bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et nottre attachement dévoué.

Monsieur le Professeur H. BOUISSOU

Professeur à la Faculté
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez confié le sujet de cette thèse et guidé dans son élaboration avec une bienveillante bonté.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et notre sincère dévouement.

Monsieur le Docteur A. DALOUS

Chargé de cours à la Faculté

Vous nous avez toujours témoigné une amicale sollicitude et prodigué de précieux conseils.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur M. PASQUIE

Professeur Agrégé de Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Trouvez ici l'assurance de notre grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur J. FABRE

Nous vous disons notre reconnaissance pour votre aide amicale.

A TOUS NOS AMIS DU LABORATOIRE
D'ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS MAITRES ET AMIS DE LA CLINIQUE MEDICALE INFANTILE

A NOS AMIS DE L'EXTERNAT

PLAN

1) Introduction.

2) Rappels :

A) Métabolisme de la Bilirubine.
B) Notions d'histologie.

3) Ictères non Rétentionnels :

A) Ictères par Hépatites :

Tableau clinique commun.
Etiologie :

a) Ictères bactériens.
b) Ictères viraux.
c) Ictères d'origine parasitaire.

Mode de transmission des Hépatites de la mère à l'enfant.

B) Ictères métaboliques :

Galactosémie.

4) Ictères Rétentionnels :

a) Ictères Malformatifs.
b) Ictères pseudo-malformatifs.

5) Déductions diagnostiques.

6) Conclusions.

I

INTRODUCTION

— Au cours de ces quatre dernières années, nous avons examiné, dans les Services de nos Maîtres, les Professeurs R. SOREL et A. BARDIER. un nombre important d'ictères du nourrisson durant les 3 premiers mois de leur vie.

— Parmi eux, les plus fréquents, sont les *ictères physiologiques* et les *ictères par iso immunisation faeto-maternelle.* Ils entrent dans le grand groupe des ictères à bilirubine libre. Ils ne posent guère de problème diagnostique. Nous ne les comprenons pas dans notre revue.

— Le but de notre travail est d'étudier les ictères à bilirubine glycuro conjuguée. Ceux-ci comprennent les ictères secondaires à des malformations des voies biliaires, et ceux qui accompagnent un état infectieux ou dysmétabolique. Ils se manifestent, sur le plan clinique, sous deux grands tableaux : *les ictères de type rétentionnel* avec décoloration des selles, hyperpigmentation des urines, et *les ictères non rétentionnels.*

Ces derniers sont d'origine infectieuse ou métabolique. L'anamnèse, l'examen clinique, la biologie, et parfois l'examen anatomopathologique de fragments hépatiques, permettent d'approcher de manière satisfaisante leur étiologie : Virus A et B, germes banaux ou spécifiques, toxoplasme, herpès, maladie des inclusions cytomégaliques; la galactosémie elle-même est facilement mise en évidence par les épreuves de laboratoire. A ces ictères ne peut s'opposer qu'une thérapeutique médicale.

Tout autre est le problème que posent les *ictères rétentionnels.*

Auparavant, on les considérait comme succédant à des malformations des voies biliaires. Actuellement, certains d'entre eux correspondent, en fait, à des dysfonctionnements hépatiques secondaires à une atteinte infectieuse, dysmétabolique ou immunologique. Ce sont les ictères dits « à bile épaisse ». Nous préférons le terme pseudo-malformatif qui ne préjuge pas de leur étiopathogénie, encore sujette à discution.

Aux ictères malformatifs, s'oppose une thérapeutique chirurgicale, aux seconds, une thérapeutique médicale. On conçoit donc qu'un diagnostic étiologique précis doit être porté face à un ictère rétentionnel. Peut-on l'approcher d'une manière suffisamment sûre ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous avons repris les observations de 15 ictères à Bilirubine glycuroconjuguée parmi les nombreux cas observés dans les services de Pédiatrie. Le Professeur H. BOUISSOU nous a confié ce travail sur le plan clinique, biologique et anatomo-pathologique.

Après avoir rappelé succintement le mécanisme de la bilirubigénèse, nous divisons notre étude en deux parties : celle des ictères non rétentionnels, et celle des ictères dits rétentionnels.

— Pour les premiers, nous analysons les faits cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques qui permettent d'envisager leur diagnostic étiologique que nous résumons.

— Pour les ictères rétentionnels, nous examinons tour à tour les ictères par obstruction et les ictères dits « pseudo-malformatifs ». Par la confrontation des données cliniques, biologiques et anatomopathologiques (les biopsies et les nécropsies ont été étudiés au Laboratoire Central d'Anatomo-pathologie) nous essayons de séparer ces deux atteintes hépatiques.

II

RAPPELS

A) *METABOLISME DE LA BILIRUBINE*

Origines de la Bilirubine

La source principale de Bilirubine est la destruction par hémolyse de l'hémoglobine des globules rouges. C'est Virchow, en 1847, qui a décrit le premier la dégradation du sang au niveau des suffusions hémorragiques. Plus tard, J.P. Tarchanoff — 1874 — a apporté une preuve supplémentaire en constatant que la surcharge en hémoglobine circulante aboutit à une excrétion accrue des pigments biliaires dans le cholédoque préalablement fistulisé.

A l'heure actuelle de nombreux problèmes restent cependant à résoudre en particulier les mécanimes de l'hémolyse qui, chez le nouveau—né et le foetus sont très mal connus. Les opinions actuelles sur le catabolisme de l'hémoglobine sont encore divergentes : il existe vraisemblablement un intermédiaire chimique : la choléglobine entre l'hémoglobine et la bilirubine.

Mais il semble qu'une partie de la bilirubine (11% au moins) ne provienne pas de l'hémolyse des globules rouges du sang périphérique, et ait une origine non hémolytique : elle proviendrait soit de la destruction intra-medullaire de certains erythrocytes avant qu'ils ne gagnent le sang périphérique, soit plus probablement d'une transformation directe des porphyrines en bilirubine. Dans certains types d'ictères, ce « court-circuit » métabolique prend une importance physio-pathologique considérable .

Quelle que soit son origine, l'hémoglobine libérée va être phagocytée par les cellules du S R E et se transformer. Ce sont en particulier les cellules du S R E du foie, de la rate, de la moelle qui assurent cette fonction.

La destruction d'un gramme d'hémoglobine libère environ 34 mgr/ de bilirubine dans le sang.

Biochimie de la Bilirubine

La pratique de la recherche de la bilirubine par le diazo-reactif d'Herlich a permis à Hysmans Van Den Bergh, en 1916 de distinguer deux grands types de bilirubine :

— la bilirubine directe avec une diazo-réaction immédiate,
— la bilirubine indirecte avec une diazo-réaction lente.

A la suite de Fiesenger, l'on considérait ces deux types de bilirubine comme différentes dans leur constitution : l'une étant associée à la globine, ce qui expliquait la lenteur de la diazo-réaction, c'était la bilirubine indirecte ; l'autre était considérée comme une bilirubine simple ou bilirubine directe.

Ces faits ont été modifiés par les Travaux de Talefant en Tchécoslovaquie, Billing et Lathe en Angleterre, Schmid aux U.S.A. qui démontrent presque simultanément, grâce à la méthode par chromatographie sur colonne, que la bilirubine indirecte est en fait la bilirubine libre et que la bilirubine directe est la bilirubine conjuguée à l'acide glycuronique : elle est dite mono ou diglycuroconjuguée.

Il faut donc désormais substituer au terme de bilirubine indirecte, celui de bilirubine libre, et au terme de bilirubine directe, celui de bilirubine conjuguée.

La bilirubine libre est la bilirubine qui résulte de la destruction de l'hémoglobine par le S.R.E. Elle est mise en évidence en toute petites quantités soit par diazo réaction, soit par chromatographie chez le sujet normal anictérique. C'est la bilirubine transportée depuis son lieu d'apparition (SRE) jusqu'à son lieu d'excrétion (cellules hépatiques).

La cellule hépatique va la transformer en bilirubine glycuroconjuguée qui est la bilirubine d'excrétion, résultat de réactions enzymatiques. Cette bilirubine glycuroconjuguée ne doit jamais se trouver dans le sang normal ; elle ne s'y retrouvera qu'à la suite d'une atteinte du parenchyme hépatique ou des voies excrétrices.

Mécanisme de la Glycuroconjugaison :

La bilirubine libre est un pigment insoluble dans les solutions aqueuses de Ph physiologique et au contraire, très soluble dans les lipides. Le foie et le rein ne peuvent donc l'excréter directement, d'où la glycuroconjugaison qui permet sa transformation en un pigment soluble dans l'eau. Ce pigment sera la bilirubine glycuroconjuguée. Cette différence de solubilité entre bilirubine libre et conjuguée explique que seule la bilirubine glycuroconjuguée passe dans les urines.

D'autre part la solubilité dans les solvants organiques, et en particulier dans les graisses de la bilirubine libre explique qu'elle puisse pénétrer dans les lipides du tissu nerveux et provoquer des lésions nerveuses.

La conjugaison glycuronique est connue depuis longtemps puisque la première identification de l'acide glycuronique dans un conjugué remonte à 1885 mais c'est Van Den Bergh, en 1916 qui, le premier, a émis l'hypothèse — depuis lors confirmée — que seul le passage de la bilirubine à travers le tissu hépatique permet sa transformation en un pigment à diazo réaction positive. La glycuroconjugaison est une fonction essentiellement hépatique, mais depuis les Travaux récents de Hartiala et Diezfaluzy, de Brown, de Grodsky et Carbone, une intervention extra-hépatique n'est pas exclue.

C'est l'acide uridine di-phospho-glycuronique (UDP-GA) qui est le donneur spécifique de l'acide glycuronique. Ce transfert est catalysé par un enzyme, la glycuronyl-transférase qui se trouve surtout dans les microsomes des Hépatocytes. La formation d'U D P — G A se fait elle-même à partir d'un précurseur grâce à un autre enzyme spécifique, l'uridine diphosphate glucose deshydrogénase. Cette réaction ne s'effectue correctement que si une énergie suffisante est fournie par de l'oxygène et du glucose.

Un fait très important : les deux réactions terminales enzymatiques indispensables à la conjugaison de la bilirubine sont déficientes chez le nouveau-né, et il faut un à deux mois pour que la capacité de conjugaison du foie de l'enfant soit à peu près égale à celle de l'adulte.

Excrétion de la bilirubine glycuroconjuguée :

La bilirubine glycuroconjuguée est excrétée uniquement par le foie. Il existe un processus excréteur actif par lequel la bile est excrétée dans les canalicules biliaires intercellulaires et rejoint ensuite les canaux collecteurs de plus gros calibres; les mécanismes de ce processus ne sont pas encore entièrement connus. Interventions enzymatiques ? Les modifications de perméabilité cellulaire des hépatocytes constituent vraisemblablement le mécanisme par lequel la bilirubine passe dans les canaux biliaires ou, au contraire, reflue vers le système vasculaire.

B) *NOTIONS D'HISTOLOGIE*

Rappels d'Embryologie

La première ébauche hépatique dérive à la 4ème semaine d'un bourgeon épithélial endodermique developpé à partir de

de ces tubes glandulaires, va permettre le développement des formations conjonctives et vasculaires.

Dès la fin de la 5è semaine, l'activité hémopoiétique est présente : à la 9è semaine de la vie intra utérine, le foie possède son architecture et son irrigation foetale définitive.

La naissance va apporter une modification circulatoire d'une importance considérable. Elle se fait avec rapidité, puisque la circulation ombilicale est supprimée brusquement, alors que la veine Porte dont l'apport est jusque là très réduit, ne va intensifier son débit qu'avec la mise en activité du tube digestif, donc avec un décalage de un à trois jours.

Morphologie hépatique :

La morphologie hépatique est bien connue : le foie est fait de lobules à formes de prisme à base hexagonale, centrés par une veine : la veine centrolobulaire. Ces lobules sont séparés par des formations conjonctives où l'on trouve veine et artère interlobulaires et canaux biliaires.

La structure des lobules hépatiques comprend 4 formations rayonnant de la périphérie au centre :

— les travées de Remak qui constituent la totalité du parenchyme hépatique. Elles ont l'aspect de cordons cellulaires : hépatocytes disposés bout à bout. En fait, ces cordons s'anastomosent et ne présentent pas de trajets rectilignes ;

— les formations vasculaires, c'est-à-dire les capillaires sinusoïdes qui convergent de la périphérie vers la veine centro-lobulaire. Ces capillaires sont situés entre les travées de Remak. (Leur paroi comporte 2 types de cellules : les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer.

— les canalicules biliaires qui n'ont pas de paroi propre, et qui correspondent simplement à des interstices cellulaires. Ces canalicules forment un réseau anastomosé allant au passage de Héring ;

— charpente conjonctive dans les espaces Portes.

Aspects particuliers de la période néo-natale :

La lobulation est peu distincte; les lobules paraissent plus petits et l'on a la fausse impression que les espaces de Kiernan et les veines centro-lobulaires sont anormalement nombreux et étendus.

La congestion est un des traits les plus particuliers du foie néo-natal. Cette congestion s'accompagne d'une distension des

sinusoïdes dont la largeur atteint facilement celle des travées. Ces sinusoïdes ainsi dilatés peuvent être gorgés d'hématies ou vides. Dans les premiers jours de la vie, sur une coupe de parenchyme hépatique, on peut voir, à l'intérieur des cellules, de très fines vacuoles, réparties dans tout le cytoplasme donnant au faible grossissement un aspect clair. La présence de ces vacuoles, le plus souvent optiquement vides, ne doit pas être considérée comme pathologique chez le nouveau-né. Durant les 10 premiers jours les cellules de régénération sont abondantes ; ces cellules sont reconnaissables à leur relative petite taille, leur forme anguleuse, la chromatophilie de leur cytoplasme, leur noyau souvent double.

Enfin, et surtout, l'élément histologique le plus frappant du foie du nouveau-né est l'hémopoièse. Elle est d'abord intra-vasculaire, puis devient très rapidement extra-vasculaire. Avant la naissance, le foie est infiltré par ces cellules qui, par leur abondance, et par leur développement, masquent parfois les cellules hépatiques et kupffériennes.

Toutes les séries, saisies à tous les stades de leur maturation sont représentées : érythrocytes, granulocytes, lymphocytes, histiocytes, mégacarocytes, l'extinction de l'hémopoïèse hépatique s'effectue irrégulièrement et il persiste quelques îlots durant les premiers jours de la vie ; ce qui ne doit pas faire penser à une infection ou à une érythroblastose.

III

ICTERES NON RETENTIONNELS

Comme nous l'avons déjà dit, nous appellerons ictère non rétentionnel, tout ictère qui ne s'accompagne pas de décoloration permanente des selles. Parmi ces ictères, deux groupes tout à fait différents par leur aspect clinique et leur mécanisme peuvent être distingués :

— Ictères par hépatites,

— Ictères métaboliques.

⁂

ICTERES PAR HEPATITES :

— 1° **Tableau clinique commun.**

Comme chez l'adulte, nous pouvons schématiquement distinguer trois formes cliniques :

— *Ictère suraigu ou fulminant :*

Il se caractérise par la rapidité de son évolution vers un ictère grave irréversible.

L'ictère est souvent peu intense mais il s'accompagne d'emblé d'un syndrome hémorragique signant la gravité de l'atteinte hépatique avec Purpura cutané, hémorragies digestives, urinaires... l'examen met en évidence une hépatosplénomégalie.

L'évolution rapide vers la mort est annoncée par un état général très altéré avec troubles de la conscience, hypotonie, intolérance digestive complète, puis apparaissent des troubles respiratoires avec accès de dyspnée, cyanose, irrégularité du rythme. La durée de la maladie est de quelques heures, au maximum quelques jours, malgré tous les efforts thérapeutiques.

— *Ictère aigu :*

Souvent annoncé par des troubles digestifs avec diarrhée, vomissements, signes de déshydratation, parfois apparaissant très tôt et pouvant prêter à confusion avec l'ictère physiologique, l'ictère aigu du nouveau-né, va rapidement s'intensifier et s'accompagner de troubles de l'état général avec perte de poids, signes hémorragiques, infiltration oedémateuse.

Au bout de quelques jours d'évolution, le tableau clinique est complet et montre chez un nourrisson somnolent, un ballonnement abdominal important avec une hépatomégalie volumineuse, une splénomégalie plus ou moins importante, des urines très foncées, des selles qui peuvent être légèrement décolorées mais qui ne le sont que par intermittence. L'évolution de cet ictère peut se faire :

— Soit vers l'aggravation et la mort dans un tableau d'ictère grave ;

— Soit vers des séquelles avec persistance d'un mauvais état général, d'un subictère. Elle conduit à une cirrhose ;

— Soit vers la guérison lente et progressive et au point de vue anatomique, une restitution « ad integrum ».

— *Ictère catarrhal :*

Il ne présente aucune caractéristique propre et son évolution est très rapide :aussi sa fréquence dans la période néo-natale est difficile à établir sans examens biologiques et anatomiques systématiques chez tout enfant qui présente un ictère et nombre de cirrhoses congénitales pourraient être simplement les séquelles d'ictères par hépatite passés inapperçus.

⁂

— 2° **Etiologie :**

Les causes d'ictère par hépatite sont nombreuses chez le nouveau-né et le nourrisson ; nous divisons notre étude en trois chapitres d'inégale importance :

— Les ictères d'origine bactérienne qui sont à l'heure actuelle de plus en plus rares ;
— Les ictères d'origine virale ;
— Les ictères d'origine parasitaire.

Pour chaque étiologie, nous donnons les traits cliniques caractéristiques ou les plus fréquents, les examens complémentaires permettant d'orienter le diagnostic, les lésions anatomo-pathologiques.

a) *HEPATITES D'ORIGINE BACTERIENNE.*

Durant ces quatre dernières années, nous n'avons pas observé d'ictère d'origine bactérienne, ce qui confirme leur exception.

1° *Hépatite tuberculeuse :*

Elle est rare. La contamination du fœtus se produit à la faveur de lésions tuberculeuses de l'endomètre et d'anomalies du placenta qui permettent une inoculation massive du fœtus par le B.K.

— *Aspect clinique :*

La plupart du temps, l'hépatite s'intègre dans un tableau de septicémie par diffusion du B. K. dans tout l'organisme et l'ictère peut passer inapperçu. Dans de rares cas, l'ictère peut être isolé et présenter un des trois tableaux cliniques déjà décrit, cependant trois caractères doivent être notés :

— La déficience très importante de l'état général ;

— Une hépatosplénomégalie constante et importante ;

— La négativité fréquente des réactions tuberculiniques.

L'évolution est le plus souvent défavorable malgré un traitement antibacillaire intense.

— *Anatomie Pathologique :*

Le plus souvent, les lésions hépatiques sont très étendues ; elles se présentent sous forme de larges plages de nécrose caséifiée entourées d'un liseré épithélioïde avec alentours, un début de réaction fibreuse. Une réaction mésenchymateuse intense limitant l'extension des lésions, est excessivement rare.

Dans le parenchyme avoisinant existent :

— des lésions inflammatoires à type d'infiltrats lymphoïdes ;

— des lésions de stéatose disséminées.

La découverte de B.K. au niveau de ces lésions est aisée après coloration au Ziehl à froid.

2° *Hépatite syphilitique :*

Etiologie autrefois fréquente, la manifestation hépatique d'un

syphilis congénitale est à l'heure actuelle excessivement rare grâce au dépistage systématique anténatal des réactions sérologiques maternelles.

— *Aspects cliniques :*

Le début de l'ictère peut apparaître soit dès les premiers jours de la vie, soit au début du traitement anti-syphilitique.

L'hépatite peut être isolée. Le nouveau-né présente alors un ictère aigu de durée parfois prolongée. Le plus souvent l'hépatite rentre dans le cadre d'une septicémie syphilitique.

L'examen clinique met en évidence une hépatosplénomégalie constante qu'accompagne souvent une ascite. Des lésions cutanées spécifiques, une ostéochondrite, une anémie érythroblastique quand elles existent, permettent de porter un diagnostic clinique que confirmera la sérologie.

L'évolution est fonction de la précocité du traitement.

— *Anatomie pathologique :*

Les lésions sont faites d'une infiltration mésenchymateuse de nature inflammatoire avec histiocytes, plasmocytes, lymphocytes et érythroblastes et d'une hypertrophie des cellules de Kupffer.

Ces lésions sont, soit diffuses, soit nodulaires. Au début, les infiltrats sont localisés au niveau des espaces portes, ils envahissent ensuite les lobules et provoquent une dislocation des travées.

3° *Hépatite à pyogènes :*

La prédominance incontestée des hépatites virales a relégué les hépatites à pyogènes à l'arrière plan et par ce fait entraîne le risque de les méconnaître.

— *Aspects cliniques :*

Kaplan distingue quatre formes cliniques :

— L'ictère infectieux néo-natal : ictère aigu ou suraigu où seule la constatation d'une infection ombilicale peut permettre de soupçonner le diagnostic ;

— L'ictère des états septicémiques : dans ce cas, les localisations extra-hépatiques précèdent l'apparition de l'ictère. Très souvent d'ailleurs, des signes de néphrite ou de pyélonéphrite compliquent l'hépatite et c'est un véritable tableau d'hépato-néphrite qui est constitué.

— L'ictère des gastro-entérites à germes pathogènes : on constate parfois une hépatite au début d'une diarrhée infectieuse

le plus souvent d'origine colibalcillaire et il faudra savoir relier ictère et diarrhée au germe en cause.

— L'ictère grave terminal des toxicoses.

L'évolution est bonne dans la plupart des cas après un traitement antibiotique approprié.

— *Anatomie pathologique :*

Deux types anatomiques peuvent être distingués :

— L'hépatite miliaire ou nodulaire suppurée : lésions nodulaires constituées par l'accumulation dans les espaces portes et les lobules de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et par les squelettes de cellules parenchymateuses détruits.

Si les lésions évoluent, les nodules confluent et aboutissent à la formation d'abcès.

— L'hépatite dégénérative nécrosante diffuse constituée par des lésions de dégénérescence hépatique et de nécrose diffuse centrolobulaire avec une réaction mésenchymateuse discrète.

b) *HEPATITES D'ORIGINE VIRALE.*

Malgré la diminution réelle de la fréquence des hépatites d'origine bactérienne, il n'en reste pas moins que le nombre des ictères par hépatite est toujours très important, cela est du à la fréquence des hépatites virales qui peuvent être classées sous trois rubriques essentielles :

— les hépatites à virus A et B ;
— La maladie des inclusions cytomégaliques ;
— L'Herpes.

1° *Ictère par hépatite à virus A et B :*

Nous avons observé au cours de ces quatre dernières années, dix ictères non rétentionnels d'origine probablement virale. Sur ces dix cas d'hépatite virale, nous faisons mention de six observations les plus typiques. Deux observations retiennent particulièrement notre attention, les observations V et VI, par les problèmes qu'elles posent sur la transmission transplacentaire du virus.

⁂

Observation I :

Enfant Louise Th..., 2 mois. Entré dans le service le 8 mai 1963.

Antécédents : Prématurée. Poids à la naissance 1.200 g. Croissance normale pendant les deux premiers mois.

Le 5 mai 1963 : apparition d'un ictère avec troubles digestifs. Urines foncées. Selles variables.

Signes physiques : Nette hépatomégalie (deux travers de doigts). Rate non percutable.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 7,2 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 5,6 ; Bilirubine libre : 1,6 ; Tests de floculation : négatifs ; Transaminases : S.T.G.O. : 215v ; S.T.G.P. : 72v ; Phosphatases alcalines : 2 U.B. ; Cholestérol : 2,70.

Evolution : Favorable avec disparition de l'ictère en 15 jours.

Conclusion : Hépatite virale d'évolution favorable. L'enquête épidémiologique ne nous permet pas de retrouver une notion de contage.

Observation II :

Enfant Corinne A.., 1 mois. Entrée dans le service le 21 août 1964.
Antécédents : Prématurée : poids à la naissance 1.000 g.

Apparition d'un ictère cutanéo-muqueux à l'âge de trois semaines. Selles non décolorées.

Signes physiques : Ni hépato, ni splénomégalie.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 10,4 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 8,7 ; Bilirubine libre : 1,7 ; Cholestérol total : 4,10 ; Lipides : 11,20 ; Transaminases : S.G.O.T. : 470 ; S.G.P.T. : 180 ; Tests de floculation : négatifs ; Taux de prothrombine : 75 % ; Electrophorèse : Nette augmentation des gamma globulines.

Evolution : Disparition de l'ictère après trois semaines. Normalisation des épreuves biologiques plus tardives.

Conclusion : Hépatite virale probable. L'enquête épidémiologique est négative. La mère de l'enfant n'a jamais présenté d'ictère.

Observation III :

Enfant Jacques M.., 3 mois. Entré dans le service le 27 avril 1963.

Antécédents : Prématuré : poids à la naissance 1.600 g. Pendant le premier mois, croissance régulière puis hémorragie méningée nécessitant des perfusions de plasma.

Le 27 avril 1963 : Ictères avec selles variables.

Signes physiques : Hépatomégalie discrète. Rate normale.
Examens complémentaires : Cholestérol : 2,60 ; Lipides : 5,40 ; Tests de floculation négatifs ; Tests de coagulation très perturbés.

Le 1er mai 1963 : L'enfant meurt au cours d'un syndrome hémorragique.

Nécropsie : Hépatite nécrosante diffuse. Epars sur un fond de nécrose existent des formations pseudo-canaliculaires nombreuses, parfois développées en véritable néo-canalicules biliaires. On trouve quelques foyers inflammatoires pauvres en polynucléaires.

Conclusion : Hépatite fulminante due au virus B, consécutive sans aucun doute aux perfusions de plasma.

Observation IV :

Enfant Marc C.., 1 mois et demi. Entré dans le service le 12 septembre 1963.

Antécédents : Prématuré : poids à la naissance 1.950 g. Croissance normale pendant le premier mois.

Le 5 septembre 1963 : apparition de troubles digestifs avec diarrhée et vomissements. Puis secondairement ictère + syndrome hémorragique.

Le 13 septembre 1963 : L'enfant meurt au cours d'un syndrome hémorragique.

Nécropsie : (23.806) Le foie présente une nécrose importante disséminée avec quelques cellules de régénération. Les cellules hépatiques restantes montrent déjà des signes de souffrance. Dilatation très importante des sinusoïdes. Présence de pigments dans les hépatocytes. Pas de fibrose constituée.

Conclusion : Hépatite fulminante d'origine virale.

Observation V :

Enfant Gilles S.., 1 jour. Entré dans le service le 26 janvier 1964.

Antécédents : Chez la mère on note deux fausses couches en avril 1962 et janvier 1963.

Dernière grossesse normale. Accouchement gémellaire. Le deuxième jumeau est décédé à la naissance.

Poids à la naissance : 1.940 g. Apparition d'un ictère cutanéo-muqueux dans les 24 premières heures avec syndrome hémorragique. Selles décolorées.

Signes physiques : Nette hépatomégalie.

Examens complémentaires : Cholestérol : 1,80 ; Lipides totaux : 6,50 ; Tests de floculation négatifs ; Phosphatases alcalines : 4 U.B. ; Transaminases : S.G.O.T. : 92 ; S.G.P.T. : 55 ; Recherche des cellules à inclusion négative.

Evolution : Rétrocession de l'ictère après un mois et demi d'évolution. Le bilan biologique se normalise.

Une ponction biopsie du foie faite avant la sortie du service ne montre aucun élément anormal. (25.989).

Conclusion : Hépatite virale probable.

Il est à signaler que la mère de cet enfant aurait eu, trois jours après l'accouchement un ictère fugace, mais les examens biologiques effectués chez la mère deux mois après l'accouchement, n'ont pas permis de mettre en évidence une atteinte hépatique. Dans ce cas pourrait se discuter une **hépatite virale à virus A.** L'examen histologique tardif permet de constater la possibilité d'une restitution « ad integrum » des lésions parenchymateuses.

Observation VI :

Enfant Michel R.., 13 jours. Entré dans le service le 18 septembre 1963.

Antécédents : Premier-né, mort d'hémorragie intestinale foudroyante au cours d'un ictère néo-natal d'allure infectieuse.

On ne note pas d'épisode ictérique chez la mère.

Ictère précédé de troubles digestifs avec diarrhée entraînant un syndrome de déshydratation.

Puis apparition d'un syndrome hémorragique important avec vomissements sanglants. Suffusions purpuriques de la voûte palatine.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 43,0 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 31,00 ; Bilirubine libre : 12,0 ; Sang incoagulable : absence de fibrinogène ; Taux de prothrombine : 0 ; Taux de proconverture : 0 ; Taux de proaccelerine : 0.

Evolution : Mort de l'enfant en 24 heures au cours d'une hémorragie digestive, incontrôlable malgré toute thérapeutique.

Nécropsie : (16.827). Nécrose quasi-totale du parenchyme hépatique dont il ne reste plus que quelques îlots cellulaires autour des espaces portes. Ces îlots sont d'ailleurs le siège d'une différenciation dans le sens canalaire. Il n'y a particulièrement pas de réaction lymphocytaire dans le parenchyme. Pas de réaction scléreuse.

Conclusion : Hépatite fulminante d'origine virale.

Les examens biologiques n'ont pu être faits chez la mère, mais la présence d'un ictère identique dans la période néo-natale chez le frère aîné, fait penser à une transmission d'une hépatite virale néo-natale. L'importance et la précocité des lésions histologiques confirment cette éventualité.

⁂

— *Aspects cliniques :*

Au début, l'attention est habituellement attirée chez un nouveau-né par des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) et des troubles généraux (fièvre, deshydratation).

L'ictère apparaît, le plus souvent quelques jours après les signes précédents. exceptionnellement avant la vingt-quatrième heure de la vie. Il débute le plus souvent à la fin de la première semaine ou plus tard, au cours du premier mois. Parfois l'ictère pathologique succède après un intervalle libre à un ictère simple néo-natal.

Les trois formes cliniques précédemment décrites peuvent dès lors se réaliser.
(Ictère suraigu, ictère aigu, ictère catarrhal).

Nous ne parlerons pas ici des hépatites virales se présentant sous la forme d'ictères pseudo-malformatifs.

— *Examens complémentaires :*

Ils ont un double intérêt, ils permettent de poser le diagnostic d'ictère infectieux sans préjuger de l'étiologie et de suivre l'évolution.

— L'hyperbilirubinémie est mixte avec prédominance de la bilirubine glycuroconjuguée. D'après Chaptal le taux de bilirubine libre serait assez fidèlement proportionnel à l'atteinte cellulaire hépatique et sa diminution serait un bon test d'évolution favorable.

— Le taux de cholestérol est légèrement augmenté dans la plupart des cas bien que des chiffres très élevés soient parfois constatés. Le rapport cholestérol total sur cholestérol estérifié est abaissé dans tous les cas d'hépatite sévère.

On trouve souvent une hyperlipidémie. Laplane signale dans des hépatites sans rétention biliaire, des taux de lipides supérieurs à 20 g.

— Les signes d'atteinte hépatocellulaire sont constants, mais l'interprétation souvent difficile, en particulier l'hypoconvertinémie et l'hypoprothrombinémie se superposent aux déficits néonataux dits physiologiques, mais ici le test de Kohler est très perturbé (pas d'amélioration après injection intra-musculaire de vitamine K). Une hypoaccélérinémie est le fait des formes graves ainsi qu'une hypofibrinémie.

Les signes inflammatoires sont inconstants : les réactions de floculations sont toujours négatives avant l'âge de trois mois, seule l'augmentation des alpha1 et alpha2 globulines traduit la réaction Kupfférienne, mais elle a peu de valeur diagnostique car elle est observée dans la plupart des infections néo-natales.

— On constate aussi des troubles du métabolisme hydrocarboné avec un taux de glycémie à jeûn nettement abaissé, une épreuve de galactosurie provoquée très perturbée à la phase d'état et qui serait pour l'école Montpellieraine d'une grande fidélité.

Mais tous ces examens biologiques ne sont pas spécifiques d'une hépatite virale par virus A et B.

— Plus intéressant mais non spécifique, lui aussi, est le dosage des transaminases. Chez le nouveau-né, il est intéressant de savoir que les taux physiologiques sont compris pour la T.G.O. entre 13 et 105 alors que chez l'adulte, un taux supérieur à 45 est considéré comme pathologique (Kove et coll.).

La clinique et la biologie ne permettent pas de poser un diagnostic certain d'hépatite par virus A ou B.

L'examen clinique et biologique de l'enfant, l'interrogatoire de la mère à la recherche d'un ictère dans ses antécédents, un bilan hépatique maternel parfois perturbé, l'élimination des autres ictères infectieux orientent le diagnostic vers une virose que parfois l'examen du foie par ponction biopsie permet de confirmer ou d'infirmer.

— *Anatomie pathologique :*

Trois types histologiques correspondent aux trois types cliniques :

Hépatite fulminante : La disparition quasi-totale du parenchyme hépatique est notée. C'est une véritable « fonte cellulaire » avec plages de tissu granuleux cerclées par quelques cellules transformées en néocanalicules biliaires. A la place des formes hépatiques, il ne reste plus qu'un tissu granulomateux.

Personnellement, nous avons observé de telles lésions dans l'observation VI.

Hépatite aiguë : Les lésions sont assez typiques au niveau du parenchyme et du mésenchyme.

Les lésions de nécrose acidophile sont ici plus discrètes, plus localisées. La nécrose commence par le cytoplasme et donne une nécrose de coagulation qui au début n'est que parcellaire (corps de Councilmann). On constate une ballonisation ou une dégénérescence hydropique de la cellule : la cellule se gonfle, le cytoplasme se condense autour du noyau et la périphérie de la cellule est occupée par des vacuoles : c'est une dégénérescence à topographie nettement centro-lobulaire. Dans les cellules saines, on trouve des pigments biliaires signant la cholostase discrète.

Les signes de régénérescence sont représentés par la présence de rares mitoses cellulaires parenchymateuses : cellules de petites tailles avec cytoplasme riche en A.R.N. Ces signes de régénération donnent au lobule hépatique un aspect typique barriolé surtout en périphérie.

Au niveau du mésenchyme, la réaction inflammatoire est aspécifique : image de portite avec lymphocytes, plasmocytes. Les cellules de Kupffer sont légèrement hypertrophiées.

Hépatite catarrhale : Ici, on ne voit pas de nécrose ou seulement quelques foyers limités ; quelques nodules périportaux

sont associés à des foyers d'érythropoïèse. Les cellules parenchymateuses sont clarifiées, augmentées de volume. Des thrombi-biliaires existent dans les sinus lobulaires.

Evolution clinique : Elle est très variable.

— Elle peut être rapidement défavorable dans le cas d'un ictère fulminant ou d'un ictère secondairement aggravé.

— Le plus souvent cependant, l'évolution se fait lentement vers une guérison complète mais des complications ou des séquelles peuvent venir assombrir ce tableau évolutif.

— La principale complication, fréquente chez le nourrisson ictérique, est l'obstruction biliaire intra-hépatique dont le diagnostic est très difficile avec les ictères par malformations comme nous le verrons plus loin.

— En dehors des troubles nutritionnels passagers faisant suite à l'ictère et disparaissant après quelques semaines, une séquelle grave peut modifier le pronostic d'une hépatite apparamment guérie : c'est l'apparition d'une cirrhose méta-ictérique qui se développe et continue à évoluer pour elle-même après la fin de la phase ictérique de la maladie. Après un intervalle libre de durée variable et tout à fait imprévisible, le processus scléreux reprend une certaine évolutivité. L'enfant meurt plusieurs mois ou plusieurs année après dans un tableau de coma hépatique. Il est d'ailleurs vraisemblable que nombre de cirrhoses primitives ou congénitales ne sont que la séquelle tardive d'une hépatite néo-natale méconnue.

Evolution anatomo-pathologique des lésions : En dehors de l'évolution vers un ictère cholastatique donnant un aspect particulier, le tableau évolutif est de trois types :

— Au cours des hépatites aiguës, les foyers de nécrose peuvent s'étendre, la réaction demeure très discrète et l'évolution est rapidement fatale.

— Dans les cas favorables et au cours des ictères catarrhaux bénins, les diverses lésions observées au sein du parenchyme hépatique, sont régressives, seuls persistent par endroit, quelques foyers inflammatoires et un épaississement modéré de la trame réticulinique autour des espaces portes. Une restitution « ad intégrum » est possible : Observation V.

— Tantôt la réaction inflammatoire s'intensifie et une cirrhose hépatique se constitue. C'est une cirrhose annullaire avec des

nodules hyperplasiques irréguliers et des bandes de tissu scléreux, larges, denses, fréquemment inflammatoires.

On peut suivre sur des ponctions biopsies itératives la progression de cette sclérose d'abord périportale au niveau des zones de nécrose. Ceci amène la formation de plages scléreuses de topographie non systématisée. De larges plages de sclérose peuvent alterner avec des plages de parenchyme sain où se trouvent, fait essentiel, des espaces portes quasi normaux, et quelques veines centro-lobulaires.

2) *Maladie des Inclusions Cytomégaliques :*

Nous avons observé un cas d'ictère par maladie des Inclusions cytomégaliques. Nous ne ferons que mentionner cette observation qui est reprise en détail dans la thèse de Madame MANDARD-LAPLANCHE.

Observation VII :

Enfant Jean D.., âge : quelques heures. Entré dans le service le 13 septembre 1963.

Antécédents maternels : Deux grossesses antérieures dont l'une interrompue à trois mois.

Durant la dernière grossesse, la mère a présenté un ictère de type viral d'évolution favorable.

Le 13 septembre 1963 : accouchement par forceps : enfant né en état de mort apparente. Poids à la naissance : 2.400 g.

Dès la naissance, ictère cutanéo-muqueux accompagné d'un syndrome hémorragique.

Signes physiques : Hépatomégalie importante. Splénomégalie. Microphtalmie modérée. Les radios du crâne mettent en évidence des calcifications en bande.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 10,34 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 9,02 ; Bilirubine libre : 1,32 ; Tests de coagulation très perturbés ; F.N. montre une anémie discrète avec réticulocytose et érythroblastose. Recherche des cellules à inclusion dans la salive et le culot urinaire : positive ; La P.B.F. (22.754) confirme le diagnostic.

Le décès de l'enfant est survenu après un mois et demi d'évolution dans un tableau de collapsus.

***

— *Aspect clinique :*

La forme typique généralisée du nouveau-né, a une telle unité clinique que son diagnostic doit être évoqué d'emblée.

C'est une maladie ictéro-hémorragique qui apparaît presque toujours chez un nouveau-né débile, le plus souvent prématuré, son poids dépassant rarement 2.000 g.

— L'ictère est très précoce, existant très souvent dès l'expulsion, il est total, foncé et s'accentue dans les heures qui suivent la naissance. Il peut s'accompagner d'une décoloration intermittente des selles.

— Le syndrome hémorragique existe d'emblée ; il est fait le plus souvent de pétéchies disséminées sur tout le revêtement cutané, ces pétéchies sont parfois tellement confluentes, qu'elles masquent l'ictère à son début. On a décrit aussi des ecchymoses, des hématomes. Les hémorragies viscérales d'intensité plus ou moins variable, peuvent s'extérioriser sous forme de moelena, hématémèse, hématurie, hémoptysie. La constatation d'un syndrome hémorragique dès la naissance, est un élément d'orientation de très grande valeur.

— L'état général s'altère très rapidement : l'enfant est inerte, somnolent, hypothermique avec des troubles du rythme respiratoire responsable parfois de crise de cyanose. Des signes neurologiques complètent souvent le tableau ; crises convulsives, tension de la fontanelle.

— L'examen clinique met en évidence une anémie nette très marquée, une hépatosplénomégalie prononcée avec légère circulation collatérale et ballonnement abdominal.

Un examen radiologique du crâne peut mettre en évidence dans les formes prolongées, des calcifications intra-craniennes.

A côté de cette forme typique généralisée, d'autres formes cliniques peuvent être observées. Ce sont des formes incomplètes où tous les signes cliniques ne sont pas présents mais dans lesquelles il y a eu une virémie ce qui les oppose à la forme localisée qui est latente et fréquente.

En particulier, on peut avoir un nouveau-né qui présente un ictère avec hépatosplénomégalie sans purpura et qui pose le problème d'une hépatite néo-natale à virus A ou B. Souvent, le début est plus tardif, quelques jours après la naissance et l'évolution subaiguë ; mais fréquemment l'ictère tend à s'aggraver et se complique secondairement de manifestations hémorragiques et nerveuses. L'enfant meurt dans un tableau de cirrhose. Ici c'est la ponction biopsie du foie qui permettra parfois de mettre en évidence une cellule caractéristique et de faire le diagnostic.

— *Examens complémentaires :*

— L'hyperbilirubinémie est toujours mixte, elle comporte un taux élevé de B. libre qui provient de l'hémolyse des globules rouges. En effet, la formule numération met en évidence une

anémie importante avec érythroblastose et hypoplaquettose. L'origine de l'hémolyse, que traduit l'examen sanguin n'est pas élucidée. Les recherches d'un ictère hémolytique par isoimmunisation sont toujours restées vaines. Même dans les cas où il existe une incompatibilité, il n'a jamais été possible de déceler des anticorps chez l'enfant, des agglutinines chez la mère. Le test de Coomb est toujours négatif. On avance comme hypothèse à l'origine de l'hémolyse un conflit antigène-anticorps et l'on pense que la thrombocytopénie est de même origine.

— Par ailleurs, l'hypoprothrombinémie liée à l'hépatite explique, associée à la thrombocytopénie, le syndrome vasculaire.

Deux examens permettront d'affirmer le diagnostic : la mise en évidence des altérations cellulaires qui définissent la maladie, chose possible à partir du culot urinaire (Fetterman) ou de la salive (Kenth) mais dans ce cas se pose le problème des formes localisées, et la culture du virus sur fibroblaste humain.

— *Evolution :*

Dans la plupart des cas, l'évolution se fait rapidement vers la mort quelle que soit la thérapeutique mise en jeu ; parfois l'évolution est plus longue.

Lorsqu'elle est favorable, persistent le plus souvent des séquelles plus ou moins graves : choriorétinite, microcéphalie avec ou non microphtalmie, hydrocéphalie progressive. Mais les observations d'enfants qui se développent normalement sont de plus en plus nombreuses (Hooft 1959, Lelong 1959, Kluge 1960) et la recherche systématique des cellules à inclusion dans tout ictère du nouveau-né qui n'a pu recevoir une étiologie précise pourra peut-être montrer l'existence de formes bénignes.

— *Anatomie pathologique :*

Comme nous l'avons dit, la maladie des inclusions cytomégaliques est due à une virémie ce qui explique l'atteinte polyviscérale.

On peut considérer qu'il existe trois types de lésions :

— Les cellules à inclusion qui définissent la maladie ;
— Les lésions hémorragiques ;
— Les foyers d'érythropoïese.

La cellule à inclusion pathognomonique de l'affection, est une cellule géante, elle mesure 20 à 35 microns. son noyau arrondi ou ovalaire mesure 10 à 15 microns. L'inclusion intranucléaire unique en général, est au centre du noyau, ronde, ovalaire ou réniforme.. Elle paraît homogène à l'objectif sec, mais

prend l'aspect d'une morula à l'immersion. Elle est en général basophile prenant vivement l'hématoxyline ; mais en l'absence de celle-ci, elle prend également les colorants acides (orange G), elle est donc amphophile.

Cette inclusion occupe rarement tout le noyau, un large halo clair la sépare le plus souvent de la membrane nucléaire. Cet espace intermédiaire entre inclusion et membrane nucléaire est généralement chromophobe. Il contient :

— des filaments aplatis donnant la réaction de l'acide ribonucléique (nucléols ?) ;

— de fins filaments d'allure chromatinienne ;
— parfois des globules mucopolysaccharides.

La membrane nucléaire est très nettement et exclusivement basophile, il s'en détachent les corps orbitaires ou corps polaires qui correspondent à la chromatine condensée. Le cytoplasme sur un fond d'acidophilie discrète, présente différentes images qui semblent correspondre à des stades évolutifs :

- structure homogène ;
- puis apparition de corpuscules arrondis fortement basophiles prenant la coloration des mucopolysaccharides. Ces corpuscules sont groupés au pôle apical;
- puis en même temps qu'augmentent les corpuscules, apparaissent des vacuoles graisseuses ;
- enfin, destruction du complexe nucléaire, la cellule prend alors un aspect spongieux en totalité.

— Les foyers d'érythropoïese sont associés à la présence de cellules à inclusion dans les différents viscères et pour Grumbach un foyer d'érythropoïese hépatique en dehors de la période péri-natale devrait inciter à rechercher systématiquement les cellules à inclusion dans les liquides organiques à l'examen direct et après culture.

— Les lésions hémorragiques sont caractérisées par des extravasations de globules rouges à travers les artérioles et capillaires, extravasation entraînant la formation d'auréoles hémorragiques d'abord, de plaques hémorragiques et d'infarcissement ensuite.

Au niveau du foie, les cellules à inclusions siègent presque toujours sur l'épithélium des canaux biliaires intrahépatiques. Les lésions parenchymateuses sont d'intensité variable. De nombreux hépatocytes ont un protoplasme tuméfié granuleux ; les dégénérescences cellulaires ne correspondent jamais à la stéatose, ce sont surtout des dégénérescences vacuolaires albuminoïdes ou des dégénérescences par coagulation qui aboutissent assez fréquemment à des nécroses cellulaires isolées. On trouve dans

certains cas de nombreuses cellules géantes. Il existe souvent un excès de pigments biliaires dans les cellules hépatiques et de nombreux thrombi-biliaires dans les canalicules lobulaires.

Les régions portales sont le siège fréquent d'infiltrats inflammatoires ; les cellules de Kupffer sont hypertrophiées. De nombreux foyers érythroblastiques dissocient les sinusoïdes.

Lors de l'évolution de la maladie, une fibrose intralobulaire s'installe et peut engendrer une cirrhose.

Dans tous les autres organes et viscères des cellules à inclusion pourront être mise en évidence en particulier au niveau des poumons, du système nerveux, des reins.

— *Etude virologique et sérologique :*

Le virus de la maladie des inclusions cytomégaliques pousse en cinq semaines sur fibroblaste humain ; sa croissance a été suivie au microscope électronique par M. Smith.

Elle a remarqué des ressemblances avec le virus du zona et de la varicelle. Comme pour ces derniers, le premier stade est représenté par la multiplication des virus dans le noyau ; le second et troisième stades sont particuliers à ce virus, il diffuse dans le cytoplasme puis dans le milieu de culture.

Ce fait a permis à Rowe, l'étude du pouvoir neutralisant d'un sérum qu'on mélange au liquide de culture à repiquer et de mettre au point une réaction de fixation du complément.

Ceci explique également la diffusion réelle du virus dans l'espèce humaine. Des anticorps neutralisants existent dans le sang du cordon chez 71 % d'individus ; ce taux n'est plus que de 29 % à l'age de 6 semaines et de 14 % à l'âge de 2 ans, il remonte progressivement ensuite pour atteindre 81 % après 35 ans.

Cette grande diffusion limite l'intérêt diagnostic des études sérologiques ; toutefois, dans les formes atypiques, il serait bon de comparer la courbe des anticorps chez la mère et chez l'enfant pour faire la distinction entre la transmission passive des anticorps qui vont peu à peu disparaître du sang de l'enfant et la transmission de la maladie génératrice d'anticorps actifs en courbe croissante.

3° *Hépatite herpétique :*

Nous n'avons pas observé d'ictère dû à une hépatite herpétique durant ces quatre années.

— Aspect clinique :

L'hépatite herpétique du nouveau-né se traduit parfois par un ictère qui tantôt ne se distingue en rien d'un ictère simple néonatal, tantôt revêt une intensité particulière mais il est exceptionnel que le diagnostic soit fait du vivant de l'enfant si l'on n'a pas la notion d'une éruption vésiculeuse cutanée ou muqueuse chez l'enfant ou des antécédents d'Herpès chez la mère. L'ictère ne commence qu'après un délai de 3 à 20 jours. En général, c'est le sixième jour que les formes cliniques apparaissent, le plus souvent chez des prématurés.

A la période d'état, l'ictère peut être discret ou intense accompagné d'hépatomégalie, mais c'est le syndrome hémorragique surtout qui souligne l'atteinte hépatique : hémorragies digestives, purpura, saignements muqueux, hématomes aux points de piqûre... et qui s'accompagne d'un taux de prothrombine abaissé et des épreuves fonctionnelles hépatiques perturbées.

Cette atteinte hépatique s'accompagne généralement de signes infectieux légers ; fièvre peu élevée, un hémogramme, en dehors d'une anémie plus ou moins importante, montre, soit une leucopénie, soit une leucocytose, l'état général s'altère progressivement.

Au cours de l'évolution apparaissent parfois des signes nerveux qui sont loin d'être constants à type de convulsions, d'attitudes en opisthotonos et de signes respiratoires : dyspnée, cyanose, foyer pulmonaire.

Mais seules les lésions cutanéo-muqueuses quand elles existent, sont caractéristiques : elles sont d'apparition précoce ; rarement il s'agit de vésicules d'Herpès caractéristiques sur la peau du tronc et des lèvres ; d'autres fois, existent une conjonctivite ou une stomatite pouvant évoquer le muguet ou bien des éléments moins spécifiques ; éruptions érythématosquameuses, ulcérations muqueuses profondes de la langue, du voile du palais.

L'évolution se prolonge une à deux semaines mais dans tous les cas, elle se termine par la mort. Dans certains cas, la mort survient en quelques heures par hémorragies, par collapsus. Parfois, comme dans l'observation de R. Debré, la maladie se prolonge et dure jusqu'à trois mois.

Il faut isoler de ces formes la maladie herpétique du nouveau-né se traduisant par l'apparition de signes neurologiques précoces mais sans aucun signe d'hépatite et qui sont de pronostic tout à fait différent puisque la guérison peut être obtenue aux prix de séquelles neurologiques importantes.

— *Examens complémentaires :*

Les examens biologiques sont de peu d'intérêt ici. Ils montreraient une atteinte hépatique avec bilirubine mixte, un déficit des facteurs de la coagulation.

— *Anatomie pathologique :*

Les lésions anatomo-pathologiques déterminées par le virus de l'Herpès sont tout à fait caractéristiques. Même en l'absence d'une étude virologique, les lésions sont assez spécifiques pour ne pas laisser de place au doute.

A l'examen macroscopique, des viscères, un signe très particulier est constamment retrouvé, c'est la présence de petits nodules nécrotiques en surface et dans le parenchyme de certains organes et, en particulier, dans le foie où ils se trouvent de façon constante.

Le foie est augmenté de volume, parsemé en surface de petits nodules blancs ou jaunâtres, arrondis, entourés parfois d'une zone hémorragique. A la coupe, le foie est congestif dans son ensemble et les nodules ont une distribution très diffuse. Ces nodules à l'examen microscopique permettent de faire le diagnostic aisément.

Ils comportent un centre nécrosé : nécrose acidophile ou de coagulation atteignant tous les éléments et ne s'accompagnant d'aucune réaction inflammatoire. Ces zones de nécrose sont de taille très variable. A la coloration de Wilder, les fibres de réticuline, loin d'être détruites, profilèrent en tout sens, détruisant l'architecture normale.

La deuxième lésion spécifique est la modification du noyau de certaines cellules situées en bordure de la zone nécrotique et la présence de cellules à inclusion intra-nucléaire qui passent par plusieurs stades.

— Au début, l'inclusion est homogène, très basophile, Feulgen positif, localisée au centre du noyau gonflé, la chromatine condensée à la périphérie.

— Au stade intermédiaire, le noyau augmente de volume et comporte : au centre l'inclusion sphérique qui est devenue éosinophile et Feulgen négatif, autour un halo clair, à la périphérie, contre la membrane, la chromatine épaisse basophile prenant parfois un aspect crénelé.

— Au dernier stade, l'inclusion de plus en plus volumineuse réduit le halo clair qui tend à disparaître. Puis le noyau dégénère tandis que les lésions cytoplasmiques se produisent.

Dans le foie, la nécrose apparaît dans la région centrolobulaire puis s'étend de façon excentrique vers les espaces portes envahis les derniers. Tout autour, les cordons cellulaires sont irréguliers, les sinusoïdes distendus, interrompus et gorgés de sang. La zone intermédiaire du lobule garde plus longtemps son architecture. Dans les lésions évoluées, le centre des lobules est occupé par une masse sans structure contenant des débris de cellules, de noyaux et d'hématies.

Dans tous les autres organes, se retrouve le même aspect histologique caractéristique.

— *Etude virologique et sérologique :*

Le virus de l'herpès a été individualisé pour la première fois en 1913, par Gruter.

Depuis l'emploi du microscope électronique on a bien précisé ses caractères. Il se présente comme une particule sphérique de 150 à 200 microns, déprimée en son centre.

Le virus de l'herpès est facilement inoculable à l'animal et à la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf embryonné.

L'identification du virus peut être réalisée par deux méthodes : le test de séro-protection et le test de séro-neutralisation.

Par ailleurs les études sérologiques, dues aux travaux de Scott et Buddingh qui ont pratiqué la recherche du taux des anticorps chez la mère et l'enfant et la réaction de déviation du complément dans de nombreux cas d'herpès, permettent de comprendre l'herpès du nouveau-né.

Pour ces auteurs, la primo-infection herpétique provoque dans l'organisme l'apparition d'anticorps dès le cinquième jour. Ce taux augmente, atteint son maximum entre la deuxième et troisième semaines, puis décroit pour rester à un taux constant mais variable selon les individus. Tout sujet qui n'a pas d'anticorps est réceptif au virus de l'herpès. Ces anticorps traversent la barrière placentaire et sont retrouvés chez 63 % des nouveaux-nés. Au cours des premières semaines, ce taux d'anticorps disparaît, ce n'est qu'à l'occasion d'une infection ultérieure par le virus herpétique que les anticorps réapparaissent.

Il est donc probable que le nouveau-né dont la mère est immunisée hérite des anticorps maternels et se trouve protégé au cours des premiers mois, puis qu'il devient réceptif et contacte une infection primaire apparente ou non et qu'enfin il constitue une immunité active le protégeant contre une nouvelle atteinte ou limitant celle-ci.

4° *Hépatite à virus divers :*

Cette tendance des affections virales à réaliser au cours de la période néo-natale une infection disséminée, avec atteinte hépatique se vérifie également pour le virus Coxsakie B, la vaccine, la varicelle, la mononucléose infectieuse.

La susceptibilité du nouveau-né à réaliser une forme diffuse, s'explique par la grande affinité de ces virus pour les tissus des sujets jeunes et par la déficience liée à l'âge, des processus immunitaires. Mais si l'atteinte hépatique est constante dans la vaccine, la varicelle, la M.I., l'apparition d'un ictère est exceptionnelle.

c) *HEPATITES D'ORIGINE PARASITAIRE :*

La Toxoplasmose.

Deux cas de Toxoplasmose ont été diagnostiqués dans notre service :

— L'un chez un enfant de six mois entré pour bilan d'hydrocéphalie chez lequel on ne trouve pas d'antécédent d'ictère.

— L'autre chez un enfant de six ans et demi encéphalopathe qui a présenté dans les premiers jours de la vie un ictère étiqueté ictère physiologique.

⁂

La symptomatologie nerveuse de la toxoplasmose est bien connue, mais faire à ce stade le diagnostic, c'est faire le bilan des séquelles. Avant que les signes encéphalo-oculaires ne soient devenus évidents, la parasitose peut se manifester à sa phase aiguë par des aspects cliniques d'interprétation plus difficile et en particulier sous la forme d'un ictère néo-natal par hépatite.

— *Aspects cliniques :*

On peut distinguer quatre formes cliniques et évolutives de l'ictère néo-natal dû au toxoplasme.

Forme d'ictère grave rapidement mortel : le tableau clinique est très précoce, parfois présent dès la naissance. De cette forme, on doit rapprocher les observations d'enfant mort-né ictérique avec hépatosplénomégalie et lésions typiques de toxoplasmose (Mautz, Pratt Thomas, Cannon).

L'ictère précoce et intense est associé à un syndrome hémorragique très important. On note de plus des signes de méningo-encéphalite évolutive, de chorioretinite, de glomérulo-néphrite.

L'association de ces symptômes précoces évoquent la toxoplasmose.

Ictère prolongé curable sans évolution cirrhogène. Il apparaît dès la naissance ou au cours des quatre premières semaines et se prolonge pendant un à huit mois. L'ictère qui au début peut être isolé, sans caractères particuliers, s'accompagne plus ou moins tardivement de signes neurologiques et oculaires permettant d'orienter le diagnostic : convulsions, hydro ou microcéphalie, calcifications intra-crâniennes, microphalmie, choriorétinite.

Après une évolution plus ou moins longue, l'ictère disparaît, mais la toxoplasmose laisse le plus souvent des séquelles neurologiques et oculaires graves. Dans certains cas cependant l'évolution est plus favorable puisque dans deux observations (J. Couvreur et Tuelzer) il n'a persisté que des séquelles de choriorétinite sans gros trouble visuel.

Ictère transitoire discret sans signe de gravité : cet ictère fait penser à un ictère physiologique mais la bilirubine est une bilirubine conjuguée, d'origine non hémolytique. L'évolution de l'ictère est très rapide mais dans les mois a venir, des signes neurologiques permettront de rapporter la cause de l'ictère à une toxoplasmose.

Dans cette forme, si le diagnostic est fait précocément, on peut obtenir une guérison (observation VI de J. Couvreur).

Ictère grave cirrhogène : La description est due à M. Lelong. L'ictère est précoce et évolue plus ou moins rapidement vers la mort dans un tableau d'hépatite grave avec hémorragies et s'accompagne d'autres signes d'origine toxoplasmique.

En fait on peut distinguer plusieurs stades au cours de la toxoplasmose.

— Le stade initial est inconstamment observé car il peut être inapparent comme chez l'adulte ou se dérouler pendant la vie intra-utérine. On ne peut l'observer que si la contamination pendant la grossesse a été tardive ou si l'importance de l'infection fœtale entraîne un accouchement prématuré.

— La phase aiguë qui est celle de la dissémination du parasite est probablement assez courte et asymptomatique.

— La plupart des manifestations cliniques initiales sont celles de la période subaiguë où l'atteinte est encore polyviscérale : c'est dans ce cadre que rentre l'hépatite. Un traitement institué à ce stade aurait son maximum d'efficacité.

— La phase chronique est le stade des séquelles : choriorétinite ; hydro ou microcéphalie ; calcifications intra-crâniennes.

— *Examens complémentaires :*

En dehors des examens oculaires à la recherche de lésions de choriorétinite ou de microphtalmie et d'une radio du crâne montrant parfois des calcifications périventriculaires ce sont les examens biologiques et surtout sérologiques et parasitologiques qui affirmeront le diagnostic.

La bilirubine dans les formes ictériques est une bilirubine glycuroconjuguée pouvant atteindre des taux élevés jusqu'à 400 mg. La formule numération sanguine montre très souvent une anémie avec réaction érythroblastique évoquant une incompatibilité fœto-maternelle. Pour certains, l'éosinophilie sanguine qui varie de 2 à 10 % serait un signe important du stade initial de la toxplasmose (Couvreur). Parfois on note une hypoplaquettose.

Les réactions de floculations sont positives après le deuxième ou troisième mois.

Le taux de prothrombine est très souvent abaissé.

Les réactions sérologiques sont nombreuses mais sont maintenant suffisamment perfectionnées pour permettre un diagnostic de certitude. Deux méthodes, fixation du complément et Dye test de Sabin-Feldman, suffisent amplement pour pouvoir confirmer ou infirmer la toxoplasmose.

— La réaction de fixation du complément (Sabin, Olitski 1948) utilise un principe comparable au B.W. Cette méthode est très fidèle, très utilisée. Leur sérum est rarement positif au-delà du 1/32 ou 1/64. On la pratique à partir du sang ou du L.C.R. du malade.

— Le Dye-test (Sabin-Feldman 1948) est une réaction basée sur le fait qu'en présence d'anticorps spécifique, le toxoplasme s'altère et perd son affinité tinctoriale pour le Bleu de Méthylène.

La présence d'un facteur accessoire sérique est nécessaire.

Desmont en France, a mis au point une variante qui permet la lecture sans coloration au microscope à contraste de phase. Cette réaction délicate nécessite, pour être positive, des taux élevés.

D'après les données des réactions sérologiques on peut déterminer approximativement le stade évolutif de la toxoplasmose.

Le Dye-Test est la réaction la plus précocément positive, l'anticorps spécifique apparaît dès le 5e jour après l'inoculation et son titre s'élève très rapidement pour devenir maximum vers le 20e jour donnant alors des chiffres dépassant très souvent 1/1000 suivant la technique de Desmont. Il s'abaisse ensuite

lentement mais il peut rester positif à des taux faibles pendant de longues années.

Les anticorps fixant le complément apparaissent plus tardivement vers le 20e jour au moment où le Dye-Test a atteint son maximum. Ils atteignent eux-mêmes leur taux le plus élevé vers le 40e jour et après s'être maintenus plusieurs mois à ce taux maximum, baissent progressivement.

En pratique chez le nourrisson, deux éventualités peuvent être rencontrées :

— Le Dye-Test est positif à 1/500 ou plus, et la réaction de déviation du complément à 1/32 : l'atteinte foetale est déjà ancienne mais les lésions demeurent encore évolutives.

— Le Dye-Test est positif mais la réaction de déviation du complément est faible ou négative : il s'agit d'une infestation récente.

L'examen parasitologique enfin viendra compléter le diagnostic. Il se fera soit par examen direct à partir du L.C.R., soit après inoculation à la souris.

Le toxoplasme protozoaire de classification biologique encore mal précisée, peut exister sous deux formes : libre et enkystée.

— *Anatomie pathologique :*

L'examen anatomo-pathologique du foie au cours de la toxoplasmose est peu spéfique sauf dans les stades précoces de la maladie.

En fin d'évolution, la biopsie ou un prélèvement hépatique sont normaux et présentent simplement des séquelles d'un état inflammatoire.

Au cours du stade aigu de la T., lors de dégénérescence hépatique importante, les cellules parenchymateuses présentent des lésions de clarification, de stéatose disséminée mais jamais de lésions nécrotiques.

Au niveau des espaces portes, existent de nombreux foyers inflammatoires faits de lymphocytes, mononucléaires et polynucléaires éosinophiles. Les cellules de Kupffer sont hypertrophiées, hyperplasiées et lors d'ictère grave renferment parfois des toxoplasmes. Quelques foyers hématopoïetiques sont visibles.

Si la maladie évolue, une sclérose jeune dissocie les cellules parenchymateuses. La fibrose peut d'ailleurs être très précoce puisque Hall et Coll. la constatent chez un nouveau-né mort après un quart d'heure de vie.

Au niveau des autres organes des lésions comparables granulomateuses inflammatoires existent et des parasites sont visibles dans les cellules histiocytaires.

⁂

3° Mode de transmission des hépatites de la mère à l'enfant:

Si dans les hépatites à pyogènes et les hépatites herpétiques, la transmission se fait au moment de l'accouchement dans la plupart des cas, il faut bien dire que la transmission la plus fréquente au cours des hépatites infectieuses est une transmission transplacentaire.

S'il est facile par les études sérologiques en particulier, de démontrer un tel passage de la mère à l'enfant lors de la syphilis, de la maladie des inclusions cytomégaliques ou de la toxoplasmose, le problème est tout différent pour les hépatites à virus A et B.

Une seule observation celle de Stokes a permis de démontrer par injection du sérum de l'enfant et de la mère à des volontaires, que cette transmission était possible.

Mais — la constatation de lésions d'hépatite sévère chez certains foetus avortés — la présence d'altérations diffuses graves chez les nouveaux-nés décédés d'ictère grave quelques heures ou quelques jours après la naissance — enfin le nombre des hépatites répétées à l'intérieur d'une même fratrie ne peuvent s'expliquer que par la persistance d'une virémie maternelle transmise par voie transplacentaire.

Or, dans ces cas, la plupart des mères n'ont aucun antécédent ictérique, c'est alors que les examens complémentaires ou l'histologie hépatique permettent de mettre en évidence l'argument de présomption en faveur d'une hépatite anictérique admise actuellement par tous les auteurs.

Ce qui est important au point de vue pronostic obstétrical, c'est de connaître la durée prolongée de la virémie maternelle qui peut être supérieure à 5 ans.

Une observation de Beard, révèle la transmission du virus au foetus 22 ans après l'hépatite d'inoculation. C'est dire la gravité,

pour l'avenir d'une famille, des hépatites des jeunes filles et des jeunes femmes.

Les hépatites néo-natales, transmises à différents enfants d'une même fratrie par une même mère, peuvent revêtir des types évolutifs tout à fait différents : formes rapidement curables, formes prolongées pseudomalformatives, formes rapidement mortelles. Elles peuvent même entraîner la constitution d'une cirrhose qui dans le cas d'une hépatite foetale se présente sous l'aspect d'un cirrhose congénitale.

Il est possible qu'entre deux enfants ayant présenté une hépatite néo-natale, naisse un enfant sain; ce fait suggère le rôle du placenta vis-à-vis d'une contamination possible.

Ce rôle a été démontré au cours de la maladie des inclusions cytomégaliques et de la toxoplasmose. Dans les rares cas où une étude anatomique a été faite elle a montré une infiltration plasmocytaire des villosités choriales et une réaction inflammatoire du chorion. (Lepage et Schramm, Le Tan Vinh, Mlle Cochard).

Ce facteur placentaire explique aussi le peu de fréquence avec laquelle se présentent les hépatites néo-natales qui sont en fait rares, alors qu'on devrait les rencontrer fréquemment si l'on tient compte des examens biologiques et sérologiques effectués chez les mères.

La date du passage transplacentaire explique les différents aspects cliniques et évolutifs de toutes les hépatites infectieuses. Elle permet de comprendre que des enfants naissent soit avec une cirrhose dans le cas d'une hépatite à virus A ou B, soit au stade de séquelles neurologiques au cours de la maladie des inclusions cytomégaliques ou de la toxoplasmose lorsque la contamination in utéro s'est faite à un stade précoce, dans les 4^{e} ou 5^{e} mois de la gestation.

⁂

ICTERES METABOLIQUES

Ayant adopté une classification purement clinique en différenciant les ictères en ictères rétentionnels et en ictères non rétentionnels, nous éliminons de ce chapitre, les ictères dus soit à un trouble de la biligénie, soit à une lipoïdose ou a une mucoviscidose; bien que leur origine soit due en partie à un trouble métabolique, nous les classons dans les ictères pseudo-obstructifs. Nous étudions uniquement dans ce chapitre les ictères dus à la galactosémie.

⁂

La galactosémie :

Malgré sa rareté — durant ces quatre années nous n'en avons pas diagnostiquée dans notre service — c'est la seule maladie métabolique qui présente constamment une atteinte hépatique avec ictère précoce au cours des premiers mois de la vie. Cette maladie mérite d'être bien connue pour pouvoir en faire un diagnostic précoce; en effet c'est une des rares affections liées à un défaut enzymatique électif dont les méfaits peuvent être évités entièrement à la condition de prendre sans tarder les dispositions thérapeutiques nécessaires.

— *Aspects cliniques :*

— Dans sa forme sévère typique, le début apparaît très peu de temps après le commencement de l'alimentation lactée et dès le quatrième jour on peut soupçonner le diagnostic.

• Le premier symptôme à apparaître est un ictère que l'on peut confondre avec l'ictère physiologique mais il s'accentue et se prolonge au-delà de la seconde semaine après la naissance. Cet ictère se déclenche le plus souvent entre le 3^{e} ou 9^{e} jour, rarement plus tard. Il s'accompagne fréquemment de troubles digestifs à type de vomissements, diarrhée, refus alimentaire et d'un arrêt de la croissance pondérale.

Ce sont les signes généraux qui attirent l'attention, beaucoup plus que le syndrome ictérique, d'apparition fréquente à cette période de la vie.

A ce stade, l'examen clinique met en évidence une hépatomégalie d'intensité et d'évolution variable mais toujours progressive. La rate est souvent palpable mais la splénomégalie reste modérée, toujours moins marquée que l'hépatomégalie.

Puis l'état général se détériore rapidement, l'ictère fonce de plus en plus, le foie devient ferme, franchement dur.

Des signes hémorragiques, signant une atteinte profonde du parenchyme hépatique, peuvent venir aggraver le tableau clinique. Il existe habituellement une anémie notable.

Une cataracte est souvent associée, elle se développe rapidement. Holzel a trouvé deux cas de cataracte complète à l'âge de un mois.

— Mais le tableau clinique est parfois moins évident : il existe des formes modérées de la galactosémie où tous les signes sont présents mais à un degré moindre. Dans ces cas, le diagnostic risque d'être tardif et les séquelles seront importantes.

— *L'étude biologique* comprend :

— L'examen des urines, l'examen du sang et la recherche du déficit enzymatique.

L'examen des urines est l'examen de base qui permet d'affirmer le diagnostic.

La présence de corps réducteurs dans les urines d'un nouveau-né ictérique doit faire rechercher le galactose après avoir éliminé une glycosurie.

Cette recherche s'effectue actuellement de façon extrêmement rapide sur des urines fraîches, au lit du malade, avec quelques gouttes d'urines et comporte deux, voire trois temps.

— L'examen des urines par le clino-réactif affirme la présence d'un sucre réducteur.

— Les réactions à la glucose oxydase (sucrindex ou clinitix) sont négatives, elles excluent la présence de glucose et par conséquent, orientent très fortement le diagnostic en faveur du galactose. Reste cependant à éliminer le fructose par l'examen chromatographique.

A propos de la recherche du galactose fait par la glucose oxydase, soit par chromatographie, nous insistons sur la nécessité de

n'utiliser que des urines fraîches ou conservées soigneusement au réfrigérateur car, dans l'urine de galactosémique abandonnée quelques heures à la température de la pièce, apparaîssent de petites quantités de glucose qui risquent d'égarer le diagnostic.

La galactosurie disparaît en 24 heures après la mise au régime de l'enfant.

— La proteinurie est sinon constante du moins très fréquente. Elle réapparaît en 48 heures après la reprise de l'absorption de galactose, elle disparaît ensuite en quelques jours.

— Holzel a mis en évidence chez les enfants atteints de galactosémie, une hyperaminoacidurie. Elle se différencie de celle trouvée dans le syndrôme de Toni-Debré-Fanconi par le faible poids moléculaire des acides aminés : essentiellement glycine, Sérine, Alanine. Avec le régime, elle disparaît en 7 jours. Cette hyperaminoacidurie est d'origine rénale avec peut être une légère participation hépatique. Elle n'est pas due à une élévation des acides aminés dans le sang.

L'examen du sang complète l'analyse précédente.

— La bilirubinémie est variable (0,5 à 26 mg). Les relations entre les fractions de bilirubine libre et conjuguées, ainsi que les résultats de la réaction de Van Den Bergh, sont discordants.

— Les tests fonctionnels hépatiques sont en général normaux sauf la réaction de floculation avec céphaline qui est presque constamment altérée.

— Le taux de prothrombine est nettement abaissé.

— La phosphatase alcaline est presque toujours augmenté, présentant des valeurs jusqu'à 60 u Amstrong.

— Le taux de galactosémie est augmenté et la courbe de surcharge donne une flèche très élevée qui se maintient à ce niveau pendant quelques heures. Il faut signaler que cette épreuve de galactosémie provoquée est dangereuse dans les formes majeures et s'accompagne d'une hypoglycémie importante à 0,10; 0,20.

— La glycémie de base est basse mais n'entraîne jamais de manifestations cliniques. La courbe d'hyperglycémie provoquée est normale.

— Une hypoproteinemie existe souvent dans les cas avancés. L'azotémie est normale.

C'est en fait essentiellement à l'étude des globules rouges, qu'il convient de demander la clé des diagnostics difficiles.

L'étude des hématies in vitro permet en effet :

— Soit de caractériser directement par dosage le déficit enzy-

matique en galacto-transférase par la technique codifiée par Anderson, Kalckar, Kurahaslu et Isselbacher, technique qui comporte malheureusement trop de complexité pour être pratiquée de manière courante. C'est toutefois la technique de choix.

— Soit d'évaluer indirectement ce déficit par la mesure de l'accumulation de galactose 1 phosphate dans les hématies après surcharge en galactose grâce à la méthode préconisée par Schwarz, Holzel et Komrower.

— *Evolution :*

L'évolution est fonction de la gravité des formes cliniques et de la précocité du traitement.

— Lorsque le diagnostic est fait très rapidement, la suppression du lait de l'alimentation du nourrisson entraîne en quelques jours la disparition des troubles digestifs, la remontée du poids. L'ictère s'atténue, l'anémie se corrige, l'hépatomégalie régresse et la cataracte diminue dans les cas traités avant l'âge de trois mois.

— Dans les formes prolongées, lorsque le traitement est tardif, l'enfant présente des séquelles plus ou moins graves : la cataracte persiste ou continue à progresser, des troubles plus ou moins importants du développement psycho-moteur grèvent l'avenir intellectuel de cet enfant (le Q. I. dépasse rarement 60). Les tracés électroencéphalographiques présentent des altérations évoquant volontiers des foyers épileptogènes corticaux diffus.

— Si le traitement n'est pas entrepris, l'enfant meurt dans les premières semaines ou premiers mois par insuffisance hépatique, cirrhose progressive décompensée ou par infection intercurrante.

— *Anatomie pathologique :*

Sur les biopsies hépatiques réalisées précocément, on trouve des altérations plus ou moins marquées de la structure trabéculaire.

Les lésions cellulaires peuvent revêtir différents types : soit clarification et vacuolisation des cellules associées ou non à une dégénérescence ballonnisante, soit même des lésions de nécrose cellulaire.

Il existe une stéatose modérée sans surcharge de glycogène et quelques infiltrats leucocytaires.

Dans les cas plus avancés, une fibrose péri-portale plus ou moins accentuée s'installe très rapidement. Elle évolue vers une cirrhose accentuée portale, péri et interlobulaire ayant les caractères histologiques de la cirrhose de Laennec. A ce stade, il

devient extrêmement difficile de tenir compte, pour faire le diagnostic de galactosémie congénitale, d'une perturbation de la courbe de surcharge en galactose.

Chez les malades traités précocément, il y a une régression du processus et une régénération du tissu hépatique, une diminution de la stéatose et un enrichissement en glycogène. Clay a fait une biopsie 20 mois après le commencement du traitement qui a montré un aspect normal de la structure hépatique.

— *Transmission héréditaire :*

Le caractère familial est établi depuis la première observation mentionnée par Goppert.

Les différents auteurs se sont attachés à définir le mode de transmission de cette maladie; elle se ferait suivant la « dominance intermédiaire » c'est-à-dire, sur le mode dominant pour les hétérozygotes qui présentent des formes subcliniques, et sur le mode récessif pour les homozygotes (Van Geffel).

IV

ICTERES PAR RETENTION

Faire le diagnostic d'ictère par rétention est chose facile. Ces ictères se définissent par la décoloration prolongée et permanente des selles, une forte pigmentation des urines, une hépatomégalie.

Jusqu'en 1935, un ictère par rétention au premier âge de la vie, signifiait poser le diagnostic d'un ictère par malformation des voies biliaires, mais les travaux de Ladd et Gross ont montré la possibilité d'ictère rétentionnel sans malformations des canaux biliaires, ni compression extrinsèque du pédicule hépatique.

Ces ictères pseudo-malformatifs sont d'une grande fréquence puisque 40 % des ictères rétentionnels sont de ce type, mais leur diagnostic pose de nombreuses difficultés.

Les examens cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques, ne permettent pas toujours d'affirmer le diagnostic. Cependant l'examen histologique est ici d'une importance capitale puisque Santulli mentionne 32 % d'erreurs lorsque l'examen anatomo-pathologique n'a pas été pratiqué alors qu'après examen microscopique, ce taux descend à 6 %.

Nous divisons notre étude des ictères rétentionnels en :

— Ictères par anomalies anatomiques des voies biliaires;
— Ictères pseudo-malformatifs.

1) ICTERES PAR ANOMALIES ANATOMIQUES DES VOIES BILIAIRES

Après le report de quelques observations nous donnons un tableau clinique et biologique d'ensemble de ces ictères malformatifs. Dans le chapitre anatomo-pathologique nous traitons des différentes malformations.

Observation VIII :

Enfant Eric R.., 2 mois. Entre dans le service le 17 mai 1961.

Antécédents : Ictère apparu de façon isolée deux jours après la naissance. Selles de coloration normale les cinq premiers jours, puis apparition progressive d'un syndrome rétentionnel.

Examen clinique : Ictère de type rétentionnel ; Hépatomégalie modérée, isolée ; Croissance normale.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 8,9 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 6,5 ; Bilirubine libre : 2,4 ; Cholestérol : 2,35 ; Tests de floculation : négatifs ; Bilan d'hémostase : normal ; Electrophorèse : augmentation des alpha2 ; Phosphatases alcalines : 27 U.B.

Intervention : Gros foie verdâtre. Voies extra-hépatiques absolument normales mais pas de reflux vers les canaux hépatiques.

B. Chirurgicale (16.827) : Sur les fragments de foie prélevé, nous ne trouvons pas de canaux hépatiques. La rétention biliaire est intense et diffuse. Il existe de très nombreux néo-canalicules biliaires et quelques infiltrats inflammatoires à polynucléaires. Les cellules hépatiques sont oedémateuses, ballonnisées avec par par endroit dégénérescence granuleuse.

Evolution : L'ictère reste inchangé mais la courbe de poids est satisfaisante.

Nous n'avons pu savoir ce qu'il était advenu de cet enfant qui présentait une malformation des voies biliaires intra-hépatiques.

Observation IX :

Enfant Didier G.., 2 jours. Entré dans le service le 26 août 1962.

Antécédents : Accouchement normal. Entre dans le service deux jours après la naissance pour syndrome neurologique : La P.L. objective une hémorragie méningée. Chez cet enfant, apparaît en cours d'hospitalisation, un ictère de type rétentionnel avec selles décolorées et urines foncées.

Examen clinique : Enfant en mauvais état général ; Syndrome méningé ; Hépatomégalie.

Examens complémentaires hépatiques : Bilirubine totale : 13,6; Bilirubine glycuroconjuguée : 9,5 ; Bilirubine libre : 4,1 ; Cholestérol : 3,5 ; Lipides : 14,9 ; Tests de floculation : normaux ; Taux de prothrombine : 70 % ; Recherche de cellules à inclusion : négative.

Première ponction biopsie du foie (20.384) : Ictère par rétention très important, surcharge pigmentaire avec de très nombreux thrombi biliaires. Légère sclérose au début. Foyers d'érythropoïèse. Absence de canaux biliaires. Absence d'infiltrat inflammatoire. Ictère dû très probablement à une malformation des voies biliaires intra-hépatiques.

Intervention : Foie de stase. Vésicule normale non dilatée. La cholangiographie visualise les voies biliaires extra-hépatiques strictement normales.

On ne voit pas sourdre de bile lors de l'ablation du cathèter.

Suites opératoires : Persistance de l'ictère rétentionnel mais amélioration de l'état général.

Deuxième ponction biopsie du foie (20.432) : Un mois après l'intervention : agénésie des voies biliaires intra-hépatiques avec très larges zones de fibrose et très nombreux néo-canalicules.

Nous ne connaissons pas l'évolution ultérieure chez cet enfant qui présentait une malformation des voies biliaires intra-hépatiques.

Observation X :

Enfant Michel D.., 1 mois. Entré dans le service le 18 août 1961.

Antécédents : Apparition d'un ictère le troisième jour après la naissance. A 15 jours, apparition d'un syndrome hémorragique (hémorragie intestinale. Purpura ecchymotique), coïncidant avec l'accentuation de l'ictère et la décoloration des selles.

Examen clinique : Ictère de type rétentionnel ; Hépatomégalie. Pas de splénomégalie.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 6,5 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 4,3 ; Bilirubine libre : 2,2 ; Cholestérol : 2,35 ; Taux prothrombine : 100 %.

Intervention : Foie énorme uniquement constitué d'un lobe droit hypertrophique.

L'Exploration du pédicule hépatique montre l'absence de vésicule biliaire et de tout élément pédiculaire. Une hépato-jéjunotomie est entreprise suivant la technique de Roux.

B. Chirurgicale (18.135) : Surcharge biliaire intense. Sur les prélèvements examinés, nous ne trouvons pas de canaux hépatiques dans les espaces porte. Fibrose périportale jeune et extensive.

Dégénérescence cellulaire localisée au sein du parenchyme hépatique. Présence de quelques plasmodes.

Suites opératoires : Persistance de l'ictère. Mauvais état général. Décès un mois après l'intervention.

Observation XI :

Enfant Louise G.., 1 mois. Entrée dans le service le 9 novembre 1960.

Antécédents : Apparition trois jours après la naissance d'un ictère qui fonce de plus en plus les jours suivants et qui prend alors un type rétentionnel.

Examens clinique : Ictère intense de type rétentionnel mais selles décolorées de façon intermittente. Apparition de petits hématomes. Pas d'hépatomégalie. Mise en évidence d'un Situs Inversus.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 11,5 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 7,8 ; Bilirubine libre : 3,3 ; Cholestérol : 4,20 ; Tests de floculation : négatifs ; Bilan d'hémostase : normal.

Intervention : Gros foie verdâtre. Absence de vésicule biliaire, de la voie principale hépatique et des canaux hépatiques.

B. Chirurgicale : Intense rétention biliaire. Pas d'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques.

Evolution : L'ictère reste inchangé. L'état général est médiocre. L'enfant quitte le service le 5 décembre 1960.

***

— *Aspects cliniques :*

Sauf dans le cas de dilatation kystique congénitale du cholédoque, le tableau clinique est commun aux différentes malformations des voies biliaires. Il se différencie des ictères pseudo-malformatifs que par de très légères nuances cliniques qu'il faudra savoir rechercher et interpréter, mais en aucun cas la symptomatologie seule ne permettra d'affirmer un ictère par malformation.

— L'ictère en général est précoce avant la fin de la première semaine, régulièrement progressif, d'abord jaune clair, il tourne peu à peu à la teinte olivâtre. Mais un début tardif de l'ictère n'exclut par une malformation totale des voies biliaires, Lelong et ses collaborateurs signalent deux observations où l'ictère est apparu à l'âge de un mois et demi.

— Les selles sont décolorées dans la plupart des cas dès la naissance; le méconium est grisâtre ou blanchâtre et permet dès les premières heures de poser le diagnostic. Cette décoloration des

selles n'est cependant pas toujours aussi précoce contrairement à ce qu'il serait logique d'attendre. Elle peut ne se manifester qu' au bout de quelques semaines et, fait paradoxal, une recoloration partielle des selles pendant quelques jours, est possible.

— Les urines sont hypercolorées et contiennent sels et pigments biliaires.

— L'état général est habituellement bien conservé pendant les deux ou trois premiers mois de la vie. Le nourrisson apyrétique est relativement vigoureux et conserve longtemps son poids et son appétit.

— L'examen physique de l'abdomen met en évidence une hépatomégalie ferme, voire dure, importante et constante.

La splénomégalie est fréquente.

Parfois existe une circulation collatérale avec ascite de fâcheux pronostic.

— Dans les rares cas où une dilatation kystique congénitale du cholédoque est en cause dans l'apparition d'un ictère rétentionnel du nourrisson, le tableau clinique peut s'accompagner de crises douloureuses abdominales et la palpation permet de constater une tumeur dans l'hypochondre droit, ce qui constitue avec l'ictère une triade symptomatique de grande valeur.

Dans ce cas, un examen radiologique viendra confirmer ce diagnostic en montrant le refoulement à gauche de l'estomac et du duodénum.

— *Examens complémentaires :*

Aucun examen complémentaire n'est spécifique des ictères malformatifs. L'étude biologique met en évidence un syndrôme de rétention biliaire net et important.

— L'hyperbilirubinémie se compose en majorité de bilirubine glycuro-conjuguée. Son augmentation progressive, régulière, considérable au cours d'examens successifs à une valeur d'orientation pour le diagnostic.

— Les urines contiennent en abondance sels et pigments.

— Le taux du cholestérol total est dans la majorité des cas augmenté et s'accompagne alors d'une hyperlipidémie. Le taux des phosphatases alcalines confirme la rétention biliaire.

— Les tests hépato-cellulaires sont soit normaux, soit pathologiques. Dans cette dernière éventualité, les tests perturbés, le sont de façon dissociée, les plus sensibles étant les taux de prothrombine et de proconvertine. En outre, la possibilité de trouver des tests

hépato-cellulaires pathologiques au cours des malformations des voies biliaires est d'autant plus grande que l'enfant est plus tardivement examiné.

— Les épreuves de floculation, même éclairées par une comparaison avec les résultats de l'électrophorèse, ne possèdent pas de valeur déterminante.

Dans l'ensemble, ces tests inflammatoires sont négatifs au début et ne deviennent positifs qu'après plusieurs semaines d'évolution de la rétention biliaire.

— Etant donné l'entrave qu'oppose la malformation au cours normal de la bile, le tubage duodénal ne ramène pas de bile.

— De même, les recherches d'urobilinogène dans les urines et de bilirubine et stercobiline dans les selles sont classiquement négatives.

Mais ces épreuves peuvent être négatives aussi dans les ictères pseudo-malformatifs comme nous le verrons plus loin.

Les tentatives d'opacification poursuivies avec les produits les plus divers ne fournissent que des résultats décevants. Même la biligraphie intraveineuse apparamment supérieure aux autres moyens de contraste ne donne en général qu'une image rénale.

Aucun de ces examens ne possède donc de valeur sûre, aucun ne permet l'affirmation. C'est en les groupant, en les répétant, en les comparant avec les éléments cliniques du tableau qu'il sera possible d'en tirer des indications et de s'orienter, soit vers une malformation, soit vers un ictère pseudo-malformatif. Ils doivent être complétés par l'examen d'un fragment hépatique recueilli par P.B.F.

— *Evolution :*

Si on ne rétablit pas le cours normal de la bile, l'évolution se fait fatalement vers la cirrhose.

Les délais d'apparition de la cirrhose cholostatique sont entièrement variables. La parfaite conservation de l'état général pendant les deux ou trois premiers mois est très fréquente bien que paradoxale.

Dans de rares cas, dès la fin du premier mois, apparaissent les premiers signes indiscutables de cirrhose; cette précocité suggère que le processus sclérogène peut débuter pendant la vie intra-utérine.

La mort de ces enfants a lieu dans un tableau de coma hépatique le plus souvent durant la première année de la vie, mais des survies jusqu'à 5 ans ne sont pas impossibles bien qu'inexpliquées.

— *Etiologies :*

Les malformations anatomiques de la voie biliaire sont de trois types :

— Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques les plus fréquentes.
— Dilatation kystique congénitale du cholédoque.
— Atrésie dés voie biliaires intra-hépatiques.

— *Atrésie de la voie biliaire extra-hépatique, dilatation kystique congénitale du cholédoque.*

L'atrésie de la voie biliaire extra-hépatique est bien connue depuis les descriptions classiques de Holmes.

A la suite de Ladd et Gross on distingue cinq principales formes anatomiques suivant le siège et l'étendue de l'atrésie.

Nous mentionnerons simplement que seuls les type 1 et 3 sont susceptibles d'être opéré avec succès. C'est-à-dire dans un quart des cas environ. Malgré cette faible proportion de circonstances anatomiques favorables, il est d'un grand intérêt pratique de savoir si les lésions histologiques de la glande hépatique sont spécifiques car c'est le seul groupe d'ictères du nourrisson avec la dilatation kystique congénitale du cholédoque qui comporte une indication chirurgicale formelle. Ces deux malformations donnent par ailleurs le même tableau histopathologique qu'il est facile de prévoir : il s'agit d'un foie de cholostase pure au début qui bientôt se transforme en cirrhose cholostatique pure elle aussi.

Il existe dès les premiers jours de l'ictère des grains de pigment biliaire dans les hépatocytes, dans les cellules de Kupffer, ainsi que de la bile concentrée dans certains capillicules biliaires, sous forme des classiques « thrombi-biliaires ». Cette rétention biliaire est peut être plus marquée dans les régions centro-lobulaires. Les signes de souffrance cellulaire à ce stade n'existent pas ou restent très modérés.

Mais il est exceptionnel de faire un examen histologique à ce stade de début.

Après un à deux mois d'évolution, la cirrhose cholastatique se constitue. Cette cirrhose découpe le parenchyme hépatique en territoires nodulaires qui ne correspondent plus à des lobules hépatiques. Souvent la cirrhose est « bi-veineuse ». Dans le tissu fibreux, on peut retrouver des espaces portes relativement intacts. Mais surtout, il existe une prolifération de nombreux néo-canalicules qui présentent une lumière bien visible souvent dilatée

et qui renferme parfois des thrombi-biliaires. Parfois, le développement de ces néo-canalicules est si exubérant qu'on peut parler d'une véritable « adénomatose biliaire ».

Enfin le parenchyme réagit de façon variable. Il peut s'agir d'une banale hyperplasie nodulaire compensatrice. Mais des signes de souffrance cellulaire tels que clarification du cytoplasme, altérations nucléaires et même formation de plasmodes de grandes dimensions ne sont pas rares au cours des malformations extra-hépatiques quand l'évolution dure depuis un certain temps.

Parfois de petits foyers inflammatoires à polynucléaires peuvent envahir le parenchyme lui-même et plus spécialement la région sous-capsulaire. Il s'agirait là vraisemblablement d'une inflammation péri-hépatique qui gagnerait le foie par voie lymphatique (Rauber).

Deux seuls signes permettent donc d'affirmer une malformation extra-hépatique :

— Au stade de début, c'est la présence de « thrombi » dans les canaux biliaires des espaces portes. Mais leur mise en évidence présente de nombreuses difficultés car sur dix sections de canaux biliaires, seuls deux à trois sont obstrués et d'autre part la répartition des lésions est variable.

— Dans les cas avancés, le développement exubérant des pseudo-canalicules biliaires est évocateur. Ils prouvent, lorsqu'ils renferment des thrombi biliaires, que la cholastase siège en aval du lobule hépatique.

Atrésie des voies biliaires intra-hépatiques.

Sacrez et collaborateurs, qui les premiers ont décrit en 1946 cette malformation, ont relevé 56 cas mondiaux dans une revue récente de la question (1962), c'est mentionner le peu de fréquence de cette affection (observ. VIII et IX.)

Un fait paradoxal et qui mérite d'être signalé est la survie beaucoup plus prolongée dans cette malformation, qu'au cours d'une atrésie de la voie biliaire extra-hépatique. Après un certain temps d'évolution, l'apparition d'une xanthomatose cutanée en rapport avec des taux entrêmement élevés de cholestérol et lipide permet de faire le diagnostic qui peut être très précoce car, contrairement à la forme précédemment étudiée, ici l'examen anatomo-pathologique est formel.

Il s'agit essentiellement de l'absence complète des canaux biliaires interlobulaires dans les petits et grands espaces portes.

L'état des canaux périlobulaires paraît beaucoup plus variable : ils sont, soit absents, soit présents et même nombreux.

Les canalicules intralobulaires sont présents, dilatés, souvent obstrués par des bouchons biliaires signant ainsi la présence de pigments dans les cellules hépatiques : la cholostase qui n'existe jamais dans les canaux périlobulaires.

La réaction fibreuse est modérée, au stade de cirrhose, le tissu scléreux siège autour des espaces portes donnant à cette cirrhose un aspect lisse, insulaire.

Il existe fréquemment au sein du parenchyme hépatique, des infiltrats inflammatoires à mononucléaires.

2) ICTERES PSEUDO-MALFORMATIFS

En suivant le même plan que pour les ictères malformatifs nous étudions successivement après avoir rapporté quelques observations :

— l'étude clinique d'ensemble ;

— les examens biologiques ;

et dans le dernier chapitre, aidé en cela par l'examen anatomique de fragments de P.B. nous dressons la liste des étiologies responsables de ces ictères.

Observation XII :

Enfant Rolland P..., 3 jours. Entré dans le service le 10 avril 1963.

Antécédents : Prématuré : poids à la naissance 1.980 g.

Ictère précoce dans les premières 24 heures qui semble -s'estom per les jours suivants. Au dixième jour, réapparition de l'ictère qui prend alors un type rétentionnel.

Examen clinique : Ictère intense variable dans la journée. Selles décolorées de façon inconstante.

Ce syndrome ictérique s'accompagne de signes digestifs. Ni hépato ni splénomégalie.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 17,5 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 12,5 ; Bilirubine libre : 5 ; Cholestérol : 4,20 ; Lipides : 6,90 ; Phosphatases alcalines : 22 uB ; Tests de floculations normaux ; Bilan d'hémostase normal ; Transaminases : S.G.O.P. : 200 ; S.G.P.T. : 170.

Ponction biopsie du foie (22.709) : Volumineuses cellules multinuclées très claires.

Infiltrats inflammatoires prédominants autour des espaces porte.

Canalicules biliaires normaux mais présence de très nombreux thrombiliaires.

Est en faveur d'une hépatite symplasmique.

Intervention le 4 juin 1963 : Foie très augmenté de volume mais de consistance et de coloration normale.

Une cholangiographie transvésiculaire met en évidence la disposition normale des voies biliaires extra-hépatiques.

Suites opératoires : Disparition complète de l'ictère trois semaines après l'intervention.

Revu à 6 mois : enfant en bon état général.

Observation XIII :

Enfant Michel Ch.., 1 mois. Entré dans le service le 22 août 1962.

Antécédents : Episode fébrile inexpliqué chez la mère durant la grossesse. Un frère aîné a présenté au quatrième jour de la vie un ictère sans S.G. ni S.F. qui a régressé spontanément.

Examen clinique : Ictère apparu le quatrième jour de la vie. Urines foncées. Décoloration des selles progressive mais variable dans la journée. Signes digestifs d'accompagnement. Hépatosplénomégalie.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 12,03 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 9,03 ; Bilirubine libre : 3 ; Cholestérol : 3,10 ; Bilan d'hémostase : normal ; Tests de floculation : normaux ; F.N. : leucocytose importante.

Ponction biopsie du foie (20.403) : Ictère par rétention indiscutable avec nombreux thrombi biliaires et début de sclérose. On n'individualise pas de canalicules biliaires sur les fragments examinés. Pas d'anomalies cellulaires. Aucun élément inflammatoire ou dégénératif.

Intervention le 31 août 1963 : Foie normal. Vésicule normale non dilatée. Cholangiographie peropératoire visualise des voies biliaires extra-hépatiques normales.

Suites opératoires : excellentes. Disparition de l'ictère en quinze jours.

Observation XIV :

Enfant Sylvia M.., 3 mois. Entrée dans le service le 28 octobre 1960.

Antécédents : Prématuré. Poids à la naissance : 1.025 g. Accouchement après 6 mois et demi de gestation. Aucun renseignement sur la grossesse. Début de l'ictère quelques jours après la naissance. Fonce progressivement et s'accompagne de signes de rétention biliaire avec selles décolorées, urines foncées.

Examen clinique : Ictère rétentionnel ; Hépatomégalie ; Etat général médiocre.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 4 ; Bilirubine glycuroconjuguée : 3,5 ; Bilirubine libre : 0,50 ; Cholestérol : 1,80; Protides : 39 g ; Tests de floculation, normaux ; Taux de prothrombine : 60 % ; Phosphatases alcalines : 9 UB.

Intervention : Foie de volume normal. Présence d'une petite ascite. La Cholangiographie transvésiculaire montre des voies intra et extra-hépatiques normales.

Biopsie chirurgicale (15.675) : Les fragments examinés montrent une architecture hépatique désorganisée par une fibrose évolutive très importante intra et périlobulaire. Surcharge biliaire intracellulaire et intra-canaliculaire. Distension considérable

des sinusoïdes. Présence d'une infiltration diffuse des lobules par des polynucléaires. Présence de quelques cellules géantes et disposition pseudo-canaliculaire autour des espaces porte.

Evolution : Nous ne connaissons pas l'évolution ultérieure de l'ictère chez cet enfant, mais vu l'importance de la fibrose, le pronostic est très sombre.

Observation XV :

Enfant Alain P.., : 3 semaines. Entré dans le service le 22 octobre 1964.

Antécédents : Naissance normale. Poids 2.300 g.
Ictère deux jours après la naissance étiqueté ictère physiologique.

A l'âge de 15 jours : apparition secondaire d'un syndrome rétentionnel avec décoloration des selles et urines foncées.

Examen clinique : Ictère cutanéo-muqueux ; Selles décolorées variable ; Pas d'hépato ni spénomégalie ; Poids : 2.700 g. Pas de température.

Examens complémentaires : Bilirubine totale : 6,7 ; Bilirubine directe : 5 ; Bilirubine indirecte : 1,7 ; Tests de floculations : négatifs ; Cholestérol total : 2,15 ; Cholestérol estérifié : 1,22 ; Lipides : 8,20 ; Phosphatases alcalines : 5 uB ; Protides : 44 g avec Albumine : 38 % ; Alpha1 : 17 ; Alpha2 : 17 ; Beta : 16 ; Gamma : 22.

Ponction biopsie du foie : Les signes de rétention biliaire sont nets et il existe de nombreux thrombibiliaires avec nécrose cellulaire dans la région centro-lobulaire. Discrète stéatose périlobulaire.

Les deux espaces portes retrouvés montrent une infiltration inflammatoire, une sclérose jeune et une dilatation nette des canalicules biliaires.

Cette ponction biopsie du foie est en faveur d'un ictère rétentionnel pseudo-malformatif.

Test thérapeutique : Sous l'influence du traitement par :

— Cortancyl : 5 mg.

— Dycholium IV : 1 cc., amélioration de l'état général, légère atténuation de l'ictère, récoloration partielle des selles.

Intervention : Une laporotomie exploratrice avec cholangiographie transvésiculaire confirme le diagnostic d'ictère pseudo-malformatif.

⁂

— *Aspects cliniques :*

Il n'est guère d'éléments qui permettent de différencier ce syndrôme d'un ictère obstructif malformatif..

— La date d'apparition de l'ictère est variable. Tantôt il est très précoce dès les premières heures de la vie et attire d'emblée l'attention du clinicien, tantôt le début se situe entre la vingt-quatrième heure et la fin de la première semaine. Il est alors difficile pendant les premiers jours de le différencier d'un ictère physiologique.

Dans certains cas, c'est après un intervalle libre de durée variable, de quinze jours à un mois et plus, que l'ictère débute progressivement. Dans ce cas, l'enfant a pu déjà présenter un premier ictère considéré comme « physiologique » : ce début en deux temps serait assez évocateur de ce syndrome (Lelong).

— Les selles peuvent être décolorées dès la naissance. Beaucoup plus intéressant pour le diagnostic, est la présence lorsqu'il existe, d'un décalage entre le début de l'ictère et le début de la décoloration des selles qui peut ne survenir qu'après un à deux mois.

En cours d'évolution, il existe fréquemment des phases de recoloration partielles des matières.

— Les urines sont hypercolorées et contiennent en abondance sels et pigments biliaires comme dans tout ictère par rétention.

— Certains signes peuvent accompagner l'ictère à son début. Ces signes sont d'une grande valeur car ils sont absents au cours des ictères malformatifs.

On peut voir des troubles digestifs à type de vomissements, diarrhée, accompagnés ou non de fièvre.

Parfois ce sont des manifestations neurologique avec troubles de la déglutition, hypertonie musculaire, crises oculogyres qui attirent l'attention.

Un syndrome hémorragique peut exister.

— Le retentissement sur la croissance pondérale est très variable mais l'atteinte de l'état général est plus fréquente et plus précoce que lors d'ictères malformatifs.

— L'examen physique de l'abdomen met en évidence une hépatomégalie de consistance ferme : c'est le foie de cholostase.

La rate est palpable dans la majorité des cas.

— *Examens complémentaires :*

Les différents auteurs se sont attachés à multiplier les examens paracliniques afin d'obtenir un diagnostic de certitude mais leurs recherches sont restées vaines.

— Les épreuves biliaires montrent l'existence d'une cholostase comme dans les ictères malformatifs :

L'hyperbilirubinémie est de type glycuroconjuguée et peut atteindre des taux extrèmement élevés.

Le taux du cholestérol est normal ou augmenté. Dans de rares cas où il est abaissé, il a une valeur diagnostic et signe une atteinte profonde du parenchyme hépatique.

Le taux des lipides est le plus souvent augmenté pouvant atteindre dans certains cas : 20 g °/oo.

Les phosphatases alcalines augmentées dans la plupart des cas, viennent compléter ce tableau de rétention biliaire.

— Les tests hépato-cellulaires sont le plus souvent normaux. En effet, les taux de la prothrombinémie et de la proconvertinémie sont normaux ou faiblement abaissés, mais remontent facilement sous l'action de l'administration parentérale de vitamine K1. Le test de galactorusie provoqué, est négatif et le taux de l'albuminémie est normal. Le rapport d'éstérification du cholestérol est normal ou légèrement abaissé. Les transaminases sont fréquemment augmentées, mais il en est souvent de même dans les ictères malformatifs.

— Les tests de floculation de peu de valeur avant l'âge de trois mois, sont en général peu perturbés, le plus sensible à cette période de la vie semble être le test de Kunkel au sulfate de zinc (Ruth), l'électrophorèse montre parfois une légère augmentation des alpha2 globulines.

— La recherche de bilirubine et de stercobiline dans les selles lorsqu'elle est positive est de grandeur valeur pour le diagnostic d'ictère pseudo-malformati mais cet examen doit être répété (Bodian) et peut être négatif aux différents examens.

— L'augmentation d'excrétion d'urobiline dans les urines, indique la présence d'une lésion pré-hépatique ou hépatique mais son absence ne permet pas d'éliminer un ictère pseudo-malformatif.

Comme nous le voyons aucun élément du syndrôme humoral, n'apporte d'arguments valables pour éliminer une malformation.

Certains auteurs Américains, en particulier Brent et Goppert complètent cette étude en déterminant la radioactivité des selles et des urines après injections de Rose Bengale radioactif mais cette méthode difficile doit être interprétée avec réserve.

— Un seul examen que l'on doit refaire trois à quatre fois, apporte un argument énorme contre la possibilité d'une malformation : c'est un tubage duodénal positif, réalisé suivant la mé-

thode préconisée par Sarrouy et collaborateurs et complétée par l'apparition de la B.S.P. dans la bile.

Ce tubage lorsqu'il permet de recueillir de la bile a d'ailleurs un double intérêt : diagnostic et thérapeutique.

Par contre, quand la réponse du tubage est nulle, et si cette nullité a été vérifiée deux ou trois fois de suite, elle confirme seulement la rétention biliaire et ne permet pas de distinguer entre une malformation extra-hépatique et une cholostase intra-hépatique.

Lorsque tous ces examens ont été pratiqués et que le diagnostic n'a pu être fait, tous les auteurs s'accordent pour pratiquer en même temps qu'un examen histologique après ponction biopsie, un traitement d'épreuve avec :

— Tubage duodénal ;

— Injection intra-veineuse ou prise per os de déhydrocholate de soude ;

— Corticoïdes.

Une amélioration de l'ictère et du taux de bilirubine, ou mieux sa guérison, signera son origine cholostatique. Ce traitement d'épreuve doit être contrôlé par un examen anatomique pour vérifier l'absence d'un début de cirrhose.

— *Evolution :*

— L'évolution immédiate rapidement défavorable est relativement rare. Tous les auteurs s'accordent pour mentionner dans ce cas, le rôle néfaste de l'intervention chirurgicale à la recherche d'une malformation.

Quand, par suite de l'évolution initiale favorable, le pronostic vital immédiat est résolu, le problème de l'avenir lointain reste entier.

— L'évolution prolongée est favorable dans la plupart des cas. Après une durée de un à neuf mois, l'ictère diminue progressivement, les selles se recolorent, la courbe de poids redevient ascendante, les tests biologiques se normalisent.

Mais les auteurs américains, en particulier Craig et Gellis, Hérold, Harris insistent sur la fréquence des cirrhoses biliaires qu'ils chiffrent à environ 25 % des ictères cholostatiques.

Ils insistent sur le rôle que joue l'anesthésie au cours de l'exploration chirurgicale comme facteur favorisant.

— Le début de cette cirrhose peut être progressif : le tableau d'ictère rétentionnel persiste, le foie demeure hypertrophié, la

courbe de poids est stationnaire, on note un net retard psychomoteur. Puis vont apparaître, le plus souvent entre trois et six mois, des signes d'insuffisance hépatique et d'hypertension portale. L'état général s'altère rapidement et la mort survient au cours de la première année, soit par hémorragie, soit dans un tableau de coma hépatique.

— Dans certains cas, ce n'est que plusieurs mois, ou même plusieurs année après la disparition de tous les signes cliniques, qu'une cirrhose se constitue. Ruggieri dans une étude sur les cirrhoses infantiles, note dans une observation un délai de six ans entre l'ictère et l'apparition de la cirrhose.

C'est dire l'importance d'une surveillance clinique et biologique prolongée après un ictère cholostatique. Il faut attacher une grande valeur à la persistance d'une hépatomégalie qui n'a qu'incomplètement regréssée, aux tests inflammatoires qui ont persisté ou qui se sont positivés, aux troubles de la croissance.

En fait, seules des ponctions biopsies du parenchyme hépatique pratiquées à intervalles réguliers permettraient de formuler avec certitude le pronostic lointain.

— Enfin de rares séquelles peuvent encore venir assombrir ce tableau évolutif. Nous ne ferons que les mentionner.

— Le développement de lésions squelettiques extrémement importantes ayant l'aspect du rachitisme ostéo-malacique, seront responsables de dystrophies osseuses multiples.

— Deux séquelles curieuses s'observent parfois au niveau des dents : ce sont la chlorodontie et l'hypoplasie de l'émail.

— Une arriération mentale, des crises comitiales, une surdité, peuvent entraver l'avenir intellectuel de ces enfants.

— *Etiologie :*

Maladie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle :

Le diagnostic étiologique s'impose au clinicien, l'ictère rétentionnel apparaît secondairement chez des enfants ayant présenté une maladie hémolytique. La plupart du temps la décoloration des selles est tardive, deux à trois semaines après la naissance, elle est variable avec des phases de recoloration. Dans tous ces cas ,le syndrome rétentionnel est biologiquement très pur.

Le diagnostic est évident et repose beaucoup plus sur l'anamnèse que sur des critères cliniques particuliers. L'examen anatomo-pathologique n'est pas indispensable pour affirmer l'étiologie. Dans les rares cas où une ponction biopsie du foie a été faite,

les lésions qui prédominent sont des lésions de souffrance cellulaire avec nécrose des cellules hépatiques et présence de cellules géantes s'accompagnant d'absence de dilatation des canaux biliaires et d'une rétention pigmentaire avec thrombi-biliaires. Aucun de ces signes ne permet de porter un diagnostic, mais la présence fréquente de foyers d'érythropoïèse, est un des meilleurs critères de diagnostic étiologique.

Hépatites virales :

Dans la plupart des cas, lorsqu'on parle d'ictère pseudo-malformatif, on pense immédiatement à une hépatite virale.

C'est Stokes en 1951, qui affirma et démontra le rôle des virus A et B au cours des ictères du nouveau-né, mais le fait le plus intéressant de cette expérience unique jusqu'à ce jour, heureusement peut-être, c'est qu'il suspecta cette étiologie au cours d'un ictère rétentionnel pseudo-malformatif.

Depuis les observations d'ictère pseudo-malformatif se sont multipliées mais devant l'absence de signes cliniques, biologiques ou anatomo-pathologiques spécifiques, la plupart des auteurs ont conclu à une étiologie virale et l'on a assimilé le terme d'ictère pseudo-malformatif à celui d'ictère viral. C'est une erreur, si cette étiologie est sans aucun doute la plus fréquente, il existe en fait d'autres causes d'ictère pseudo-malformatif. De plus, lorsqu'une étiologie virale est fortement suspectée, rien ne permet de l'affirmer.

Au point de vue clinique et biologique c'est le tableau d'un ictère rétentionnel typique. Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, quelques signes inconstants et difficiles à rechercher, peuvent faire penser à un ictère non malformatif mais c'est seulement l'examen anatomo-pathologique qui permet de suspecter une hépatite néo-natale d'origine probablement virale.

Si la ponction biopsie du foie est faite au stade initial de la maladie, le tableau histologique est typique avec des lésions de nécrose cellulaire centro-lobulaire s'accompagnant d'une infiltration inflammatoire lobulaire et portale, d'une régénération cellulaire et de signes de rétention biliaire intra-lobulaire.

Mais l'examen histologique est exceptionnellement fait à ce stade de la maladie.

Après un certain temps d'évolution, les lésions de nécrose ont disparu. C'est la période de régénération cellulaire et il est alors extrémement difficile de différencier un ictère malformatif d'un ictère par hépatite néo-natale.

Les cellules hépatiques sont volumineuses, mono ou polynuclées, leur cytoplasme a un aspect clarifié et contient des pigments biliaires, les noyaux sont de dimension et de colorabilité variable. Les canalicules intralobulaires sont dilatés, disloqués et présentent des thrombi-biliaires. La réaction inflammatoire est plus ou moins importante intra-lobulaire et périportale. On ne trouve jamais de thrombi-biliaires dans les espaces portes. Enfin, dans quelques cas, il existe une prolifération des néo-canalicules biliaires et un début de sclérose péri-lobulaire.

Un aspect particulier est constitué par l'hépatite symplasmique : la présence de plasmodes est un fait assez banal au cours des différentes formes d'atteinte hépatique de la période néonatale, mais dans certains cas d'hépatites, ces cellules étaient si nombreuses qu'elles suggéraient l'hypothèse d'une entité étiologique particulière (Craig et Landing).

Dans ces cas, l'architecture normale du foie est conservée mais les travées lobulaires sont presque entièrement remplacées par de volumineux plasmodes multinuclées centrés parfois par un capillaire biliaire.

Ces plasmodes ont des tailles variables allant de 150 à 400 microns. L'aspect de leur cytoplasme rappelle celui des cellules hépatiques normales. Les noyaux sont nombreux, 5 à 30 par plasmodes et sont disposés de façon variable dans la cellule.

Entre les plasmodes, les canalicules sont très distendus et remplis de thrombi-biliaires. Les espaces portes sont le siège d'une discrète infiltration inflammatoire ou ont un aspect normal.

L'évolution de ces deux formes peut se faire soit vers la fibrose intralobulaire qui aboutit à une désorganisation complète de la structure hépatique, soit si l'obstruction est levée, vers la persistance, seulement par endroit, de quelques foyers inflammatoires qui vont eux-mêmes évoluer vers une fibrose cicatricielle.

Dyslipoïdose ictérigène :

Jeune, Mouriquand et Gelly ont rapporté en 1956, l'observation d'un nourrisson de 8 mois porteur d'une maladie de Niemann Pick, qui avait présenté entre le deuxième jour et le deuxième mois de la vie, un ictère d'évolution irrégulière.

L'année suivante, Jeune, Larbre et Muller, rapportent deux observations d'ictère pseudo-malformatif qu'ils attribuent à une

thésaurismose lipoïdique du foie et de la rate. Dans le foie existait une lipoïdose paraissant atteindre les hépatocytes plutôt que les cellules réticulo-endothéliales, et dans la rate étaient mises en évidence des cellules spumeuses. Il existait également de rares cellules spumeuses dans le rein et la moelle osseuse.

Devant l'absence d'analyse chimique des lipoïdes retenus dans les tissus, ils ne peuvent préciser la nature exacte de la dyslipoïdose.

Plus récemment Lelong, Alagille et Le Tan Vinh, ont rapporté l'observation d'un nourrisson de trois mois, absolument semblable.

Les dyslopoïdoses semblent donc jouer un rôle non négligeable dans les différentes étiologies des ictères pseudo-malformatifs mais il faut attendre des études plus complètes, en particulier une étude histochimique des lipoïdes pour pouvoir affirmer et confirmer cette étiologie.

Maladie de Dubin-Johnson :

C'est en 1954 que Dubin et Johnson donnèrent les premières descriptions d'un ictère chronique idiopathique bénin, dont la bilirubine plasmatique est principalement glycuroconjuguée et qui s'individualise par le dépôt dans les cellules hépatiques d'un pigment particulier.

Lorsque l'ictère de Dubin-Johnson débute dès les premiers mois de la vie, le tableau est celui d'un ictère rétentionnel très bien toléré par le nouveau-né. Le seul moyen de diagnostic à cet âge est la ponction biopsie du foie qui permettra de mettre en évidence dans les cellules hépatiques l'accumulation d'un pigment brun en gros grains amorphes, ce pigment toujours abondant dans les cellules hépatiques est parfois présent en faible quantité dans les cellules de Kupffer. Les caractères histochimiques le séparent de la bilirubine, des pigments ferriques, de la méso-fuschine dont on l'avait tout d'abord rapproché.

On discute pour savoir s'il faut le classer parmi les lipofuschines ou s'il n'appartient pas plutôt à la série des mélanines.

A rapprocher de cet ictère, l'ictère de Rotor qui ne serait qu'un stade évolutif du précédent et dont la physio-pathologie serait identique. Mais il est à signaler que dans ce cas, l'examen anatomo-pathologique est strictement normal.

Mucoviscidose :

De part sa définition : oblitération des canaux excréteurs des

glandes à mucus par la sécrétion d'un mucus éosinophile, la mucoviscidose devrait être une cause fréquente d'ictère par rétention. Or, en revoyant la littérature, nous sommes frappés par la rareté d'un ictère par rétention au cours de la mucoviscidose.

Malgré son exception, cette cause doit être envisagée au cours du diagnostic étiologique, pour s'en convaincre il suffit de lire les deux observations mentionnées par Saas-Korsak (A), Bowden (D.H.) et Sirek (O.V.).

Au point de vue histologique c'est le tableau d'un foie cholostatique pur où il est impossible d'affirmer un ictère non malformatif ,le diagnostic en sera fait par le tableau clinique qui accompagne l'ictère et par les examens biologiques particuliers : étude des enzymes pancréatiques et étude des électrolytiques de la sueur.

Autres causes rares :

Nous ne ferons que mentionner à la fin de ce chapitre étiologique, les ictères par rétention associés à un myxoedème, ictères décrits pour la première fois par Akerren et dus au ralentissement du métabolisme hépatique.

Nous signalons une autre cause exceptionnelle chez le nouveau-né : ce sont les ictères dus à une intoxication.

V

DEDUCTIONS DIAGNOSTIQUES

La présence d'un ictère chez un nouveau-né est constatation courante.

Les ictères physiologiques les plus fréquents sont d'un diagnostic facile et n'exigent la plupart du temps aucune thérapeutique.

Par contre, les ictères à bilirubine glycuroconjuguée, ictères rétentionnels et non rétentionnels, plus rarement rencontrés, sont d'un diagnostic étiologique parfois difficile et peuvent poser un dilemne thérapeutique. L'exploration clinique et l'exploration biologique courante, permettent souvent d'en découvrir leur étiologie, mais dans certains cas, des réactions biologiques spécifiques et un examen anatomo-pathologique après ponction biopsie du foie seront nécessaires.

⁂

— Dans *les ictères non rétentionnels,* le problème étiologique est déjà en partie résolu par l'étude clinique et les examens biologiques. Si ces derniers peuvent donner au diagnostic une orientation primordiale, ils ne sauraient faire négliger l'anamnèse.

— *L'interrogatoire* de la famille est capital. Il précise la date d'apparition, la durée de l'ictère, son caractère continu ou intermittant, la coloration des urines et des selles, les signes qui ont accompagné ou immédiatement précédé sa survenue.

On doit noter soigneusement les antécédents héréditaires. En particulier, il faudra rechercher chez la mère tout accident pendant la grossesse, la présence d'un ictère avant ou pendant la gestation, les incidents qui sont survenus au moment de l'accouchement ou des accouchements précédents. Importante sera la notion d'avortements antérieurs ou la présence d'ictère chez les frères ou sœurs aînés pendant les premiers mois de la vie.

— *L'examen physique* renseigne sur l'état du foie, de la rate, dépiste une circulation collatérale, apprécie l'état général, la température, il permet de noter un syndrome hémorragique ou neurologique, une éruption cutanée.

— Parmi les *examens complémentaires*, certains sont systématiquement indiqués quel que soit le diagnostic étiologique envisagé.

Le premier est le dosage de la bilirubine, il élimine immédiatement un ictère à bilirubine libre.

Ce bilan sera complété par :

— un hémogramme ;

— une exploration fonctionnelle hépatique de routine (phosphatases alcalines, prothrombinémie, transaminases, cholestérol total et estérifié, électrophorèse) :

— une étude de la crase sanguine ;

— un examen urinaire avec, en particulier, la recherche de sucres réducteurs.

D'autres examens complémentaires sont parfois nécessaires tels la recherche de cellules à inclusion, la réaction de déviation du complément, le dye-test et enfin la ponction biopsie du foie.

L'interrogatoire, les examens physique et biologique rapportés nous permettent dès lors de savoir dans quelle étiologie rentre l'ictère examiné :

— *Les ictères d'origine bactérienne* posent peu de problèmes. Ils sont la plupart du temps accompagnés d'un tableau septicémique d'une extrême gravité qui relègue au second plan, l'atteinte hépatique.

— *Pour la galactosémie*, un seul examen l'affirme : celui des urines avec la présence de galactose.

— Dans les ictères *d'origine virale et parasitaire*, le diagnostic étiologique sera un diagnostic d'élimination. Les plus fréquents sont incontestablement les ictères à virus A et B. L'anamnèse les examens biologiques, l'évolution permettent dans la majorité des cas de suspecter ce diagnostic que l'examen anatomopathologique vient renforcer.

De toute façon, ce diagnostic sera confirmé par la négativité des recherches entreprises pour éliminer les autres maladies virales ou parasitaires qui peuvent conduire à un ictère :

— Recherche des cellules à inclusions pour la *maladie des inclusions cytomégaliques ;*

— Réaction de déviation du complément et Dye-Test pour la *toxoplasmose ;*

— Recherche du taux des anticorps chez la mère et l'enfant et réaction de déviation du complément pour *l'herpès.*

***

— Pour *les ictères rétentionnels*, le problème posé au clinicien est de savoir s'il s'agit d'un ictère malformatif ou pseudo-malformatif, si l'on est en présence d'un ictère qui demande un acte médical ou chirurgical.

Il est inutile de dire qu'un interrogatoire familial sérieux et précis est aussi important dans ces ictères que dans les précédents. Il permet de connaître le début, l'évolution de l'ictère, la date d'apparition de la décoloration des selles etc... mais il ne suffit pas à orienter comme dans le cas précédent le diagnostic.

Les difficultés entre ces deux types d'ictère naissent de l'extrême ressemblance entre leur tableau clinique, biologique et anatomopathologique. La distinction entre ces ictères n'est faite que de nuances sujettes à caution et ce n'est que leur groupement qui permet parfois d'en faire le diagnostic.

C'est pourquoi nous avons essayé, reprenant les observations déjà parues en les comparant aux notres, de grouper les principaux caractères cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques qui permettent de faire leur diagnostic.

— *Au points de vue clinique :*

	Ictères malformatifs	Ictères pseudo-malformatifs.
Date début de l'ictère	Premiers jours observations VIII, X, XI)	Variable. Parfois très précoce (observ. XII).
Méconium	Décoloré ou normal	Normal.
Début décoloration des selles.	Précoce le plus souvent obs. VIII, IX, XI) Parfois progressif (obsev. X).	Progressif (obs. XII, XIV, XV).
Variabilité des selles	Rare (obs. XI).	Fréquente (obs. XII, XIII, XV).
Troubles digestifs	0	Parfois présents (obs. XII, XIII).
Retentissement sur la croissance.	Tardif (obs. VIII plus de 3 mois).	Précoce (obs. XII, XIII, XIV).
Malformations associées	Assez fréquente (obs. XI).	0

— *Au point de vue biologique :*

Deux épreuves sont d'un intérêt primordial pour le diagnostic. Ce sont :

— la recherche de bilirubine et stercobiline dans les selles ;
— la présence de bile dans le suc duodénal.

Si ces examens, répétés trois à quatre fois, sont toujours positifs, nous pouvons affirmer l'ictère pseudo-malformatif.

Si nous obtenons, au cours de ces explorations, des résultats dissociés ou si ces deux épreuves sont négatives, il nous est impossible d'affirmer un ictère malformatif.

Les autres tests biologiques donnent des résultats identiques dans les ictères malformatifs et les ictères pseudo-malformatifs et sont de peu d'intérêt pour le diagnostic.

Au point de vue anatomo-pathologique :

	Ictères malformatifs	Ictères pseudo-malformatifs
Cellules géantes	+ (obs. X)	++ (obs. XII, XIII, XIV)
Néo canalicules	++ (obs. VIII, IX)	+ (obs XIX)
Nécrose cellulaire	—	++ (au début XV)
Dégénérescence cellulaire	+ (obs. VIII, X)	++ (obs. XII, XIV, XV)
Infiltrat intralobulaire	+ (obs. VIII)	++ (obs. XII, XIV)
Infiltrat interlobulaire	+ (obs. VIII)	++ (obs. XII, XIV XV)
Hyperplasie des canalicules.	++ (obs. VIII, IX, X)	+ (obs. XIV)
Stase intracellulaire	++ (toutes les observations)	++ (toutes les observations)
Thrombi intracanaliculaire	++ (toutes les observations)	++ (toutes les observations)
Thrombi interlobulaire	+ (obs. VIII)	—
Fibrose intralobulaire	—	+ (obs. XIV)
Fibrose périlobulaire	++ très précoce (obs. VIII, IX, X).	+ tardive (obs. XIII, XIV, XV)

VI

CONCLUSIONS

L'étude clinique, biologique et anatomo-pathologique de l'ictère au cours des trois premiers mois de la vie, nous permet d'émettre certaines conclusions :

1) Il existe deux types d'ictères séparables facilement par la clinique, la biologie. Ce sont les ictères à bilirubine libre et les ictères à bilirubine glycuroconjuguée.

Dans les premiers, on groupe les ictères dits physiologiques et les ictères succédant à un processus hémolytique (incompatibilité fœtomaternelle) où la cause de l'ictère est une déglobulisation intense).

Les seconds succèdent soit à une malformation des voies biliaires, soit à des maladies infectieuses ou dysmétaboliques. Ils se divisent, suivant qu'ils sont ou non accompagnés de signes biliaires rétentionnels, en ictères rétentionnels et non rétentionnels.

Les ictères non rétentionnels sont surtout des ictères post-infectieux ou dysmétaboliques. Ils sont la conséquence d'altérations du parenchyme hépatique.

Sous le terme d'ictère rétentionnel, nous comprenons ceux où un obstacle ou une malformation empêche le libre écoulement de la bile et ceux qui font suite à un dysfonctionnement hépatique (infectieux, dysmétabolique ou immunologique). Ils sont dits à bile épaisse ou ictères pseudo-malformatifs.

2) Les ictères à bilirubine glycuroconjugués, les seuls que nous étudions, peuvent poser aux Cliniciens, à l'Anatomo-pathologiste, des problèmes délicats.

— *Si l'ictère non rétentionnel* par l'anamnèse, la clinique, la biologie et éventuellement le contrôle biopsique, peut être assez facilement rattaché à une cause, il n'en est pas de même dans certains ictères de type rétentionnel.

— En présence d'un *ictère rétentionnel*, existe-t-il des faits cliniques, biologiques ou anatomo-pathologiques qui permettent de différencier un ictère malformatif d'un ictère pseudo-malformatif ?

La question est d'importance puisque au premier s'applique une thérapeutique chirurgicale précoce et au second une thérapeutique médicale.

- *La clinique* n'offre aucun signe en faveur de l'un ou de l'autre ictère.

- Dans les deux cas, *les critères biologiques* peuvent être identiques, sauf la présence où l'absence de bilirubine dans le suc duodénal et la présence ou l'absence de stercobiline dans les selles. La bilirubine et la stercobiline retrouvées dans plusieurs tubages duodénaux et au cours de plusieurs examens de selles, permettent à coup sûr de trancher le diagnostic et d'évoquer un ictère pseudo-malformatif. Leur absence est par contre un signe négatif et ne permet d'éliminer un ictère pseudo-malformatif.

- *L'anatomie pathologique* peut dans ces cas là et sur certaines images, apporter des précisions.

— *En faveur d'un ictère malformatif*, nous énumérons : l'absence de canaux biliaires dans les espaces portes ; la multiplication des pseudo-canalicules biliaires (véritable adénomatose) ; la fibrose intense et précoce ; la présence de thrombi biliaires dans les canaux hépatiques (cas excessivement rare) ; l'ectasie des canalicules biliaires.

— *Pour un ictère pseudo-malformatif*, les critères nous paraissent être : la présence de plasmodes cellulaires en quantité importante et montrant des caractères dégénératifs ; les signes de souffrance du parenchyme hépatique (dégénérescense diffuse de parties plus ou moins importantes de cellules) ; la fréquence des infiltrats inflammatoires succédant à ces altérations cellulaires.

Mais l'anatomie pathologique peut n'être d'aucun secours lorsque la cirrhose est constituée. La ponction biopsie est alors négative. Elle peut d'ailleurs n'apporter aucune précision, même si elle est précoce, dans les cas où elle ne ramène qu'un fragment hépatique exigu, sans espace porte. Elle ne donne alors que des renseignements sur l'importance de la rétention biliaire.

- Dans les cas où clinique, biologie, ponction biopsie, font errer le diagnostic entre ictère malformatif et ictère pseudo-malformatif une *laparotomie pour cholangiographie transvésiculaire* est nécessaire. Elle permet de plus un prélèvement plus important qu'une ponction biopsie. Elle seule permet un diagnostic exact. On ne doit pas oublier cependant qu'elle expose le nourrisson à des dangers et tous les moyens doivent être mis en œuvre, pour faire le diagnostic avant d'arriver à cette méthode d'exploration.

VU : *Le Président de thèse :*
R. SOREL.

VU : *Le Doyen :*
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 4 novembre 1964

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

PHYSIOLOGIE

BAMATTER (F.), JEANDET (J.) et HAMPAI (A.). — L'ictère physiologique néonatal. (Bibliographie). XVII[e] Congrès des Pédiatres de langue Française, 1959.

BENARD (H.) et GAJDOS (A.). — Biochimie des affections hépatiques. In « Pathologie chimique » Polonovski, Tome II. P. 1181-1238.

BILLING (B.H.) et LATHE (G.H.) — Bilirubin metabolism in jaudice. Amer. J. Méd. 24, 1, 111, 1958.

FAUVERT (R.), BENHAMOU (J.P.). — Une solution attendue depuis cinquante ans : celle du problème des bilirubines « Directe et indirecte ». Rev. Fr. Et. Cl. Biol. 3, 539, 1958.

FIESSENGER (N.), GAJDOS (A.) et POLONOVSKI (M.). — Le rôle de la globine dans la réaction indirecte de diazoréaction de la bilirubine. C.R. Soc. Biol. 135, 1572, 1941.

SARRUT (S.) et NEZELOF (C.). — La mâturation hépatique : ses aspects histologiques. Rev. Intern. Hépatologie, 9, 425, 1959.

SCHMID (R.). — Direct reacting bilirubin, bilirubin glucoronide, in serum, bile and urine. Science, 124, 76, 1956.

SCHMID (R.), HAMMAKER (L.) et AXELROD (J.). — The enzymatic formation of bilirubin glucuronide. Arch. Biochem. 70, 285. 1957 b.

SCHMID (R.). — Some aspects of bile pigment metabolism. Clin. Chem. (supp.), 3, 394. 1957.

TALEFANT (E). — Properties and composition of the bile pigment giving a direct diazoreaction. Nature London, 178, 312, 1956.

*TARCHANOFF (J.F.). — Uder die bildung von Gallenpigment ans Blutfarbstoff in Thierkörper. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 9, 53, 1874.

*VAN DEN BERGH (H.) et SNAPPER (I). — Die Farbstoffe des Blutserums. Dtsch Arch. Klin. Med. 110, 540, 1913.

*VAN DEN BERGH (H.) et MULLER (P.). — Uber eine direkte und indirekte diazoreaktion anf bilirubin. Biochem. 2, 77, 90, 1916.

WITH (T.K.). — Les bilirubines directes et indirectes. Données récentes sur leur biochimie et leur signification. Ann. Biol. Clin. 16, 13, 1958.

ICTERE D'ORIGINE BACTERIENNE

CAROLI (J.), Le MINOR, ETEVE (J.) et SEE (Ph.). — L'hépatite infectieuse ictérigène colibacillaire. Arch. Mal. App. Digestif. 44, 432, 1955.

CHAPTAL (J.), CAZAL (P), BRUNEL (D) et JEAN (R.). — Hépatite syphilitique congénitale précoce et tardive. Etude histologique par la méthode des ponctions biopsies répétées au cours de l'évolution sous traitement par la pénicilline. Arch. Fr. Pédiatrie, 9, 818, 1952.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.), et DOSSA (D.). — Les ictères par hépatite infectieuse. XVII[me] Congrès des Pédiatres de Langue Française, 1959.

DEBRE (R.), FURIET, LAFORET, ROYER (P.). — Tuberculose congénitale transplacentaire à forme ictérique. Arch. Fr. Pédiatrie, 3, 225, 1948.

KAPLAN (M). — La tuberculose congénitale. Rev. Praticien, 32, 3669, 1958.

KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.) et DUCAS (P.). — Tuberculose congénitale. Sem. Hôp. Paris, 30, 4111, 1954.

KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.) et KAPLAN (J.C.). — Ictères infectieux au cours des infections à bacilles gram négatif chez le nouveau-né et le nourrisson. Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 14/3, 883, p. 151, 1960.

WEILL (J.). — Syphilis congénitale du premier âge. *Rev. Praticien,* 32, 3659, 1958.

ICTERE PAR VIRUS A ET B

BELLIN (L.), BACLIT (I.). — Congenital cirrhosis of the liver associated with infections hepatitis of pregnancy. *J. of Pediatrics,* 40, 60, 1952.

BOWDEN (D.), et DONOHUE (W.). — Jaundice in the néonatal period. *Am. J. Med. Sciences,* 230, 305, 1955.

CAROLI (J.), PUYO (G.) et Mlle RAMPON. — Remarques sur les hépatites ictériques de la grossesse. *Sem. Hôp. Paris,* 27, 1692, 1951.

CATHALA (J.) et DAMASSIEUX (M.). — Les ictères du nourrisson. *Le Nourrisson,* 42, 127, 1954.

CATHALA (J.), JEAN (R.) et Mme DOSSA. — Les ictères par hépatite infectieuse du nouveau-né et du nourrisson. XVII[me] Congrès des Pédiatres de langue Française, 1959 (Bibliographie).

CLAIREAUX (A.E.), GERRARD (J.W.) et LARSKABD (E.A.). — Les ictères néo-nataux. *Rev. Int. Hépatologie,* 5, 1153, 1955.

COLLINS (D.). — Néonatal hepatitis. Including a case associated whith maternal hepatitis during pregnancy. *Canad. M. Ass.* J. 75, 828, 1956.

DE FERRON (C.) et DE FERRON (A.). — Ictères néonataux. *Pr. Médicale,* 37, 1732, 1962.

DIBBLE (H.), HUNT (W) et PUGH-WOOD. — Foetal and néo-natal hépatitis and its sequelae. *J. Path. and Bact.* 67, 195, 1954.

HSIA YI-YUNG. — A long term follow study ou infections hepatitis during pregnancy. *J. of Ped.* 51, 13, 1952.

LAPLANE (R.), BONNET-GAJDOS (Mme), ETIENNE (M) et FRIGOT (P.). — L'hyperlipidémie dans l'hépatite aiguë ictérigène de l'enfant, *Arch. Fr. Pédiatrie,* 17, 930, 1960.

LELONG (M.), ALAGILLE (D) et BOUQUIER (J.). — Contribution à l'étude de la transmission transplacentaire de l'hépatite néo-natale. *Rev. Int. Hépathologie,* 11, 819, 1961.

MATTEIS (F.), et RAGGIO (G.). — Observations épidémiologiques, cliniques, fonctionnelles et biopsiques sur trois épidémies d'hépatite infectieuse du nourrisson. *Minerva Pediatrica,* 6, 794, 1954.

NEEFE (J.R.), GELLIS (S.S.) et STOKES (J.). — Homologous serum hépatitis and infections (epidemie) hepatitis. Studies in volunteers beraing on immunological and other characteristics of the etiological agents. *J.A.M.A.,* 1, 3, 1946.

ORCEL (L). — Les hépatites à virus. *Arch. Ana, Path.* 3, 315, 1957.

SCOTT (R.B.). — Viral hepatitis in early infancy. *Petriatrics,* 13, 447, 1954.

STOKES (J.), WALMAN (I.J.), BLANCHARD (M.) et FARQUHARD (J.). — Viral hepatitis in the newborn : clinical features, epidemiology and pathology. *Am. J. Dis. Child.* 82, 213, 1951.

STOKES (J.), et BERK (E.). — The carrier state in viral hepatitis. *J.A.M.A.*, 154, 1059, 1954.

THALER (H.), BENDA (L.) et RISSEL (E.). — Histologic changes in viral hepatitis studied by liver biopsie. *Gastroenterology*, 33, 208, 1957.

THORLING (L.). — Jaundice in pregancy : a clinical study. *Act. Med. Scand.* 151, 1955. Suppl. 302.

ZUELZER et BROWN. — Néo-natal jaundice. *A. J. of Diseases of Children.* Janvier 1961.

ICTERE PAR MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES

MANDARD-LAPLANCHE (A.M.). — Thèse Toulouse 1964. Bibliographie.

ICTERE PAR MALADIE HERPETIQUE

CHAPTAL (J.), JEAN (R.) et Mme DOSSA (D.). — Les ictères par hépatite infectieuse. XVII[me] Congrès des Pédiatres de langue française, 1959.

DEBRE (R.), MOZZICONACCI (P.), HABIB (R.), GAUTIER (M.), et RIVRON (E.). — Herpès généralisé mortel du nouveau-né. *Arch. Fr. Pédiatrie*, 12, 441, 1955.

HASS (G.M.). — Hépato-adrenal necrosis with intranuclear inclusion bodies. The *Am. J. of Path.*, 11, 127, 1935.

LELONG (M.), ALISON (F.), et Le TAN VINH. — Ictère du nouveau-né avec hépatite nodulaire nécrotique et inclusions nucléaires *Arch. Fr. Pédiatrie.* 10, 173, 1955.

MOZZICONACCI (P.), RIVRON (J.) et HABIB (R.). — Les hépatites à virus herpétique du nouveau-né. *Rev. Int. d'hépatologie*, 5, 1205, 1955.

MOZZICONACCI (P.). — Maladie herpétique du nouveau-né. *Rev. du Praticien*, 32, 3695, 1958.

SCOTT (T.F.). — Infection with the virus of herpes simplex. Te New England, *J. of Med.* 250, 183, 1954.

SCOTT (T.F.), CORRIEL (L.), BLANK (H.), et BURGOON (G.L.). — Some comments on herpetic infections in children with special emphasis on unusual clinical manifestations. *The J. of Pediatrics*, 41, 835, 1952.

ICTERE PAR HEPATITE A VIRUS DIVERS

CHAPTAL (J.), JEAN (R.) et Mme DOSSA (D.). — Les ictères par hépatite infectieuse. XVII[me] Congrès des Pédiatres de langue française (Bibliographie).

ICTERE PAR HEPATITE TOXOPLASMIQUE

CALDERA (R.), SARRUT (S.) et ROSSIER (A.). — Calcifications hépatiques au cours de la toxoplasmose congénitale. *Arch. Fr. Pédiatrie*, 1088, 1962.

COUVREUR (J.). — Etude de la toxoplasmose congénitale: à propos de 23 observations. Thèse Paris, 1955, (Bibliographie).

DESMONTS (G.). — Toxoplasmose in Encycl. *Med. Chir. Maladies infectieuse,* 3, 8098 B10 Paris 1957.

LELONG (M.). — La toxoplasmose du nouveau-né et sa prophylaxie. *Sem. Hôp. Paris* (Ann. Ped.), 1957, 33, 2924/506.

LELONG (M.), ALISON (F.), DESMONTS (G.), FONTAINE (M.) et MICHELIN (J.). — Réflexion sur 7 cas de toxoplasmose congénitale. *Arch. Fr. Pédiatrie,* 4, 433, 1959.

LE TAN VINH et DESMONTS (G.). — La toxoplasmose congénitale. *Vie Médicale,* 1955, 6, 15.

TARBIAT. — La responsabilité de la toxoplasmose en pédiatrie. Thèse Paris, 1958.

ICTERE PAR GALACTOSEMIE

CUSHWORTH (D.C.), DENT (C.E.) et FLYNN (F.V.). — The aminoaciduria in galactosaemia. *Arch. Dis. Child.* 30, 150, 1955.

DONNEL (G.N.), BERGREN (W.R.), BRETTHANER (R.K.) et HANSEN (R.G.). — The enzymatic expression of heterozigosity in families of children with galactosemia. *Pediatrics.* 4, 572, 1960.

JEUNE (M.), CHARRAT (A.) et LOAEC (J.). — Un cas de galactosémie du nourrisson. *Pédiatrie,* 9, 813, 1954.

*KOMROWER (G.M.), SCHWARTZ (V.), HOLZEL (A.) et GOLDBERG (L.). — A clinical and biochemical study of galactosemie. *Arch. Dis. Child,* 31, 254, 1956.

MARIE (J.), ROYER (P.), LESTRADET (H.), ELIACHER (E.), et RAPPORPORT (R.). — Galactosémie. Modalités évolutives et explorations biochimiques dans deux observations. *Sem. Hôp. Paris. Ann. Ped.* 43-255/1499, 1958.

RIBIERRE (M.). — La galactosémie. *Actualités pédiatriques.* Douin, Editeur, 2me série.

SALAZAR de SOUZA (C.), CORDEIRO (M.), LEVY (M.L.) et MENANO (H.R.C.). — Les ictères par atteinte hépatique métabolique. XVIIme Congrès des Pédiatres de langue française, 1959, (Bibliographie).

VAN GEFFEL (R.), DEVRIENT (A.), DUSTIN (J.P.), VIS (H.) et LOEB (H.). — La maladie du galactose. Considérations génétiques. *Arch. Fr. Ped.* 2, 158, 1959.

ICTERES PAR MALFORMATIONS DES VOIES BILIAIRES

CAROLI (J.), ETEVE (J.) et EMERIT (B). — Un nouveau cas de dilatation kystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques. *Sem. Hôp. Paris,* 28-6, 1791, 1960.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.) et BONNET (H.). — Les ictères par rétention chez le nouveau-né et le nourrisson. *Minerva Pediatrica,* 11, 13, 380, 1959.

GOPPERT (L.J.) et BRENT (R.L.). — Radioactive Rose Bengal. An aid in the differential diagnosis of the jaundice Infant. *A.M.A. of Dis. Child.* 544, 1957.

GIEGLER (I.). — Malformation des voies biliaires intra-hépatiques dans la maladie fibrokystique du pancréas. *Ann. Anat. Path.* 5-115, 1960.

HAAS (L.) et DOOBS (R.). — Congenital absence of the intra-hepatic ducts. *Arch. Dis. Child.*, 33, 396, 1958.

HAGE (G.). — Des ictères chirurgicaux du nouveau-né et du nourrisson. Thèse Toulouse, 1953.

HARRIS (R.C.), ANDERSEN (D.H.). — Intrahepatic bile duct atresia. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 100, 171, 1960.

KROVETZ (L.J.). — Congenital biliary atresia I. analysis of thirty cases with particular reference to diagnosis II Analysis of the therapeutic problem. Surgery, 47, 453, 1960.

KUMATE (J.), BELTRAN (F.), BENAVIDES (L.) et MARIA FLORES (A.). — Liver function tests in infants with biliary atresia. *Pediatrics*, 4, 630, 1960.

LARBRES (F.). — Agénésie des canaux biliaires intra-hépatiques. *Pédiatrie*, 2, 1959.

LAURENCE (G.). — Le chirurgien devant les ictères de la période néonatale. In Olivier[e]: *Chirurgie des voies biliaires*, 496, Masson 1961.

LAURENCE (G.). — Faut-il opérer les ictères congénitaux malformatifs. *Rev. Praticien*, 24, 2623, 1960.

LEICK (J.R.). — Ictères par obstruction des voies biliaires intra-hépatiques. Thèse Strasbourg, 1956.

LELONG (M.), ALAGILLE (D.) et Le TAN VINH. — Les ictères de type obstructif du premier âge. XVII[me] Congrès des Pédiatres de langue française, 1959. (Bibliographie).

LE TAN VINH, ALAGILLE (D.), WOLF (A.), REY (J.) °et LELONG (M.). — Agénésie des voies biliaires intra-hépatiques avec voies biliaires extra-hépatiques normales. Etude anatomique, *Arch. Fr. Pédiatrie*, 18, 358, 1961.

PETIT (P.). — Ictère par rétention des nourrissons. *Sem. Hôp. Paris*, 43/6, 2426/P 336, 1956.

RAUBER (G.). — Les ictères prolongés du nourrisson. *Arch. Anat.* Path., 3, A 237, 1959.

ROSENTHAL (I.M.), SPELLBERG (M.A.), GREW (E.A.) et ROZENFELD (I.H.). — Absence of interlobular mile duct. *A.M.A. J. Dis. Child*, 10, 228, 1961.

SACREZ (R.), FRUHLING (L.) et VOGEL (R.). — Les malformations des voies biliaires extra-hépatiques. *Pédiatrie*, 11/3, 303, 1956.

SACREZ (R.), FRUHLING (L.) et ROHMER (J.A.). — Ictère intermittent. Agénésie des voies biliaires intra-hépathiques. *Arch. Fr. Pédiat.* 1, 78, 1946.

SACREZ (R.), FRUHLING (L.), BILLUART (J.), LEVY (J.M.) et WILLARD (D.). — Agénésie des voies biliaires intra-hépatiques (et de 90 observations personnelles). *Pédiatrie*, 17, 25, 1962.

SANTULLI (T.V.), HARRIS (R.C.) et REEMSTMA (K.). — Surgical exploration in obstructive jaundice in infancy. *Pediatrics*, 26, 1960.

SILVERBERG (M.), CRAIG (J.) et GELLIS (S.). — Problems in the diagnosis of biliary atresia. *A.M.A. J. Dis. Child*, 5, 574, 1960.

STEWENS. — Atrésies congénitales des voies biliaires. *The A. J. of Gast .Enter.* 1958.

ICTERES PSEUDO-MALFORMATIFS

BODIAN (M.) et NEWNS (G.H.). — Hépatite néo-natale. *Arch. Fr. Péd.* 169, 1953.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.) et BONNET (H). — L'ictère de type obstructif du nouveau-né et du jeune nourrisson. *Pédiatrie*, 2, 143, 1959.

DUBIN (I.). — Ictère chronique idiopathique. *Am. J. Méd.* 24, 268, 1958.

GELLIS (S.), CRAIG (J.), et YI YUNG HSIA (D.). — Prolonged obstructive jaundice in infancy. *A.J. Dis. Child*, 285, 1954.

GOT (D.). — Contribution à l'étude des ictères de type rétentionnel chez le nouveau-né et le nourrisson. Thèse Paris, 1955.

GRENET (P.), CHAVELET (F.), PELLERIN (D.) et CARAES (J.). — Ictères du type rétentionnel chez le nouveau-né et le nourrisson. *La Méd. Infantile*, 2, 21, 1957.

GUBERN SALISACHS (L.). — A propos des ictères congénitaux. *Arch. Fr. Péd.* 68, 1960.

HSIA (D.H.), BOGGS (J.D.), DRISCOLL (S.G.) et GELLIS (S.S.). — Ictère par rétention prolongée chez le nourrisson. *J. D. Child.* 95, 485, 1958.

JEUNE (M.), LARBRE (F.) et MULLER (J.M.). — Ictère néonatal prolongé malformatif avec thésaurismose lipoïdique de caractère familial. Dislipoïdose ictérigène probable. *Sem. Hôp. Paris. Ann. Péd.* 33, 4031, 1957.

JEUNE (M.), MOURIQUAND (Cl.) et GILLY (R.). — Un cas de Niemann. Pick. *Pédiatrie.* 11, 457, 1956.

JOSEPH (R.), NEZELOF (C.), JOB (J.C.) et PERELMAN (R.). — Ictère chronique idiopathique type Dubin-Johnson. *Arch. Fr. Péd.* 1, 121, 1959.

KAYE (R.), WAGNER (B.M.), KOOP (C.E.) et HOPE (J.W.) — Needle biopsy of the liver and cholangiography as aids in the diagnosis of prolonged jaundice in infancy. *A. J. Dis. Child*, 94/4, 417, 1957.

KOVE (S.), GOLDSTEIN (S.) et WROBLEWSKI (F.). — Measurement of activity of transaminases in the serum as an aid in differential diagnosis of jaundice in the néo-natal period. *Pédiatrics.* 4, 590, 1957.

LAMBERTINI (C.) et RIZZO (A). — L'épreuve de cléarance de la B.S.P. comme élément de diagnostic différential étiologique dans l'ictère par rétention prolongé des nourrissons. *Minerva Pediatrica*, 116, 1959.

LELONG (M.), ALAGILLE (D.), Le TAN VINH et WOLF (A.). — La cholostase intra-hépatique chronique du nourrisson et du jeune enfant. *Sem. Hôp Paris*, 42-43, 2271/P371, 1960.

LELONG (M.), ALAGILLE (D.) et Le TAN VINH. — Les ictères de type obstructif du premier âge. XVII[me] Congrès des Pédiatres de langue française, 1959. (Bibliographie).

LELONG (M.), ALISON (F.), Le TAN VINH, ALAGILLE (D.) et MISSIRLIU (C.). — Ictère du nouveau-né par obstruction sans malformation des voies biliaires. *Rev. Int. Hépatologie*, 4, 419, 1956.

LELONG (M.), ALISON (F.), Le TAN VINH, ALAGILLE (D.) et MISSIRLIU (C.). — Ictères cholastatiques pseudo-malformatifs chez le nourrisson. Discussion du syndrome « bile épaisse ». *Sem. Hôp. Paris*, 2407/P317, 1956.

MISSIRLIU (C.). — Ictère par rétention du nouveau-né sans malformation des voies biliaires. Thèse Paris, 1956.

RUEBNER (B.). — The pathology of néo-natal hepatitis. *A. J. Path.* 36, 151, 1960.

RUTH (C.), HARRIS (D.H.), HANDERSEN (R.L.), et DAY. — Obstructive jaundice in infants with normal biliary tree. *Pediatrics* 4, 293, 1954.

SARROUY (Ch.), GILLOT (F.), RAFFI (F.), VENEZIA (R.), CLAUSSE (J.) et TRICOIRE (J.). — L'hépatite néo-natale. *Pédiatrie.* 805, 1955.

SARROUY (Ch.), BOLNEAU (N.), SENDRA (L.). — Technique personnelle du tubage duodénal chez le nourrisson. *Pédiatrie*, 10, 1, 1956.

SAAS-KORSAK (A.), BOWDEN (D.H.), SIREK (O.V.) et CHERNIAL (M.). — Idiopathic obsuructive jaundice in Early Infancy (Néonatal hepatitis). *A.M.A.J. of Dis. Child*, 560, 1954.

SCOTT (R.B.), WILKINS (W.) et KESSLER (A.). — Hépatite à virus chez le nourrisson. *Pédiatrics*, 5, 447, 1954.